



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**UTERİN LEİOMYOM VE ENDOMETRİAL POLİP
ETYOPATOGENEZİNDE TGF- β 1'İN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Haydar ÇİRKİN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe GÜLER OKYAY

HATAY-2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

UTERİN LEİOMYOM VE ENDOMETRİAL POLİP
ETYOPATOGENEZİNDE TGF- β 1'İN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Haydar ÇİRKİN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe GÜLER OKYAY

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP)
tarafından proje numarası 27.TU.005 ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UTERİN LEİOMYOM VE ENDOMETRİAL POLİP
ETYOPATOGENEZİNDE TGF- β 1'İN ROLÜ

Dr. Haydar ÇİRKİN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Ayşe GÜLER OKYAY
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ
2. Prof. Dr. Kenan Serdar DOLAPÇIOĞLU
3. Prof. Dr. Ayşe GÜLER OKYAY

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
VI. RESİMLER LİSTESİ	vii
VII. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	viii
VIII. TEŞEKKÜR.....	x
IX. ÖZET	xi
X. ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uterus'un Embriyolojisi	3
2.2. Uterus'un Histolojisi	3
2.3. Uterus'un Anatomisi	5
2.4. Uterin Leiomyoma	7
2.4.1. Prevalans	7
2.4.2. Etiyoloji	8
2.4.3. Patoloji	11
2.4.4. Klinik	15
2.4.5. Tanı	18
2.4.6. Ayırıcı Tanı.....	19
2.4.7. Tedavi	20
2.5. Endometrial Polip.....	27
2.5.1. Prevalans.....	27
2.5.3. Klinik	29
2.5.4. Endometrial Polip-Malignite İlişkisi	30
2.5.5. Tanı	31
2.5.6. Tedavi	35
2.6. Dönüştürücü Büyüme Faktörü B(TGF β)	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Etik Kurul Onayı	41

3.2. Olgu Seçimi	41
3.3. Hematoksilen& Eozin Boyalı Kesitlerin Değerlendirilmesi	42
3.4. İmmünohistokimyasal Yöntem	42
3.5. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi	43
3.5.1. TGF-β1 Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi	43
3.6. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER	77
Ek-1. Etik Kurul Onayı	77
9. ÖZGEÇMİŞ	79

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Leiomyomların PALM-COEIN e göre sınıflaması.....	14
Tablo 2. Leiomyom-leiomyosarkom histolojik ayırıcı tanısı	14
Tablo 3. Uterin leiomyomda semptomlar.....	15
Tablo 4. Myomda tanı yöntemleri	19
Tablo 5. Leiomyomların semptomatik tedavisinde kullanılan diğer ajanlar	24
Tablo 6. Myomlarda cerrahi tedavi endikasyonları.....	25
Tablo 7. Leiomyom, endometrial polip ve kontrol gruplarının yaş dağılımı	45
Tablo 8. Leiomyom, endometrial polip ve kontrol gruplarının gravida ve parite durumları.....	46
Tablo 9. Leiomyom, Endometrial polip ve kontrol grubu VKİ karşılaştırması	46
Tablo 10. Leiomyom, Endometrial polip ve kontrol grubunda sigara kullanımı.....	47
Tablo 11. Leiomyom, Polip ve kontrol grubu hastalarında kasık-karın ağrısı dağılımı	47
Tablo 12. Leiomyom, Polip ve kontrol grubu hastalarında anormal uterin kanama dağılımı	48
Tablo 13. Normal endometriumda endometrial faza göre boyanma yüzdeleri	48
Tablo 14. Leiomyom ve endometrial poliplerin kontrol myometrium ve endometrium grupları ile TGF β 1 boyanma yoğunluklarının karşılaştırılması.....	49
Tablo 15. Leiomyom ve endometrial poliplerin kontrol myometrium ve endometrium grupları ile TGF β 1 boyanma yüzdelerinin karşılaştırılması	50

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Uterusun anatomisi	7
Şekil 2. Leiomyomların PALM-COEIN sınıflama sistemi.....	13
Şekil 3. TGF-β izoformları, TGF-β reseptörleri; TGF-β hücre içi sinyal yolları	39



VI. RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Puro şeklindeki içsi hücrelerden oluşan leiomyom.....	13
Resim 2. Endometrial polipte düzensiz dilate endometrial bezlere bitişik kalın.....	34
Resim 3. Kalın duvarlı kan damarlarına sahip fibrotik bir stromada kistik genişlemiş glandların polipoid parçaları	34
Resim 4. Leiomyom dokusu hücrelerinde orta derecede TGF- β 1 ekspresyonu.....	51
Resim 5. Leiomyom dokusu hücrelerinde güçlü derecede TGF- β 1 ekspresyonu	51
Resim 6. Normal myometrium dokusu hücrelerinde TGF- β 1 ekspresyonunun görülmemesi.....	52
Resim 7. Endometrial polip glandüler ve stromal hücrelerinde orta derecede TGF- β 1 ekspresyonu.....	52
Resim 8. Endometrial polip glandüler ve stromal hücrelerinde güçlü derecede TGF- β 1 ekspresyonu.....	53
Resim 9. Endometrial polip glandüler ve stromal hücrelerinde güçlü derecede TGF- β 1 ekspresyonu.....	53
Resim 10. Normal endometrium dokusunda glandüler ve stromal hücrelerde TGF- β 1 ekspresyonunun görülmemesi.....	54

VII. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AMH	: Antimullerian hormon
BMI	: Vücut kitle endeksi
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CT	: Bilgisayarlı tomografi
DFF40, DFF4	: AB DNA fragmantasyon faktörü 40, 45
ECM	: Ekstraselüler matriks
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EP	: Endometriyal polip
ER-α	: Östrojen reseptörü- α
ER-β	: Östrojen reseptör- β
GnRHa	: Gonadotropini salgılatıcı hormon agonistleri
HP	: Histeroskopik polipektomi
HRT	: Hormon replasman tedavisi
HSG	: Histerosalpingografi
IVP	: İntravenöz pyelografi
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IVF	: İn Vitro fertilizasyon
LAP	: Latency associated protein
LTBβ	: Latent TGF β -bağlayan proteinler
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRI	: Manyetik rezonans inceleme
PDGF	: Trombosit türevli büyüme faktörü
PR	: Progesteron reseptörü
PR-α	: Progesteron reseptörü alfa
PR-β	: Progesteron reseptörü beta
SHG	: Sonohisterografi
SIS	: Salin infüzyon sonografisi

TGF-βs	: Dönüştürücü büyüme faktörü β
TVUS	: Transvajinal ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
UL	: Uterin leiomyomlar
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü



VIII. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgisini esirgemeyen, her zaman en doğrusunu yapmamı isteyen ve beni bunun için teşvik eden değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi'ye saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Hasta hayatının her şeyden üstün olduğunu benimsemiş ve benimsetmiş, cerrahi gelişimimde en büyük katkıya sahip, zor vakalarla başa çıkabilmeyi öğreten, her zaman yanımda olup bana güvenen ve kendime güvenmemi sağlayan, sabrı ve özverisiyle her zaman örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Kenan S. Dolapçioğlu'na teşekkürü borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Tez yazım süreci başta olmak üzere, hasta takibinin ve mesleki disiplinin önemini öğreten, hastalar için en doğrusunun yapılmasını isteyen ve bu konuyu her zaman önemsememizi sağlayan değerli hocam Prof.Dr. Ayşe Güler Okyay'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık süreci boyunca her zorlukta yanımda hissettiğim, her şeyden önce iyi, adil, dürüst, saygın bir insan olmanın önemini öğreten ve hayatının her alanında da uygulayan, her daim yanımda olacağından hiç şüphe duymadığım hocam Prof. Dr. Arif Güngören'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Vakalarda olan desteği, zor vakalarda verdiği destekle vakaların altından kalkmamı sağlayan, teşvik edici tutumuyla cerrahiye daha fazla bağlanmamı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Oya Soylu Karapınar'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Doç. Dr. Mustafa Doğan Özçil'e ve tıp fakültesine geldiğim ilk günden asistanlık sürecimin sonuna dek yanımda olan tüm hocalarıma özverileri ve katkıları için saygılarımı sunar ve çok teşekkür ederim.

Asistanlıktan uzmanlığa uzanan bu zorlu süreci kolaylaştıran, dayanışmanın ve iyi bir ekip olmanın değerini anlamamı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakarlıkta bulunan ve bana güvenen her zor anımda yetişen annem Şükriye Çirkin'e, babam Enver Çirkin'e ve sevgili ablalarım Gül, Serda, Berfin'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık gibi zor bir süreçte destek olup hep arkamda olan, birlikte her şeyi başaracağımıza inandıran, tüm zor zamanlarımda sabırla, sevgiyle yanımda olan yol arkadaşım sevgili eşim Deniz Sürmeli Çirkin 'e teşekkür ederim.

Dr. Haydar ÇİRKİN

Hatay-2022

IX. ÖZET

UTERİN LEİOMYOM VE ENDOMETRİAL POLİP ETYOPATOGENEZİNDE TGF- β 1'İN ROLÜ

Amaç: Bu çalışmada endometrial poliplerin ve uterin leiomyomların patogeneğinde Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1)'in rolünü değerlendirmeyi ve TGF- β 1 inhibitörleri gibi immünomodülasyonun, cerrahi tedavi yerine hedefe yönelik tedavide faydalı olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif vaka kontrol tipi bir çalışmadır. Çalışmamıza uterin leiomyom tanısı alan 30 ve endometrial polip tanısı alan 30 olgu dahil edildi. Kontrol grubu olarak normal myometrium ile normal endometrium dokusuna sahip 30 olgu dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine ait veriler hastane veri tabanı sistemi üzerinden tarandı ve kaydedildi. İmmünohistokimyasal çalışmalar için doku kesitleri ksilol ile deparafinize, alkol ile dehidrate edildi. TGF- β 1 antikoru ile 1/200 dilüsyonda 30 dakika inkübasyon süresince DAKO Autostainer Link 48 cihazı ile immünohistokimyasal boyama yapıldı. Hematoksilen ile zıt boyama uygulandı. Endometrial polip, leiomyom ve normal dokudaki TGF- β 1 düzeyleri semi-kantitatif yöntem ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 90 bireyin yaş ortalaması $45,03 \pm 5,23$ yıl olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalamaları benzerdi ($p = 0,097$). Gravidite ve parite değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0,252$, $p = 0,064$). Vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,457$). Leiomyom dokularında normal myometrium dokusuna kıyasla TGF- β 1 boyanma yoğunluğu daha yüksek bulundu ($p = 0,004$). Leiomyom dokularında normal myometrium dokusuna kıyasla TGF- β 1 boyanma yüzdesi daha yüksek bulundu ($p = 0,045$). Endometrial polip dokularında normal endometrium dokularına kıyasla TGF- β 1 boyanma yoğunluğu ve yüzdesi daha yüksek bulundu ($p = 0,029$) ($P = 0,019$).

Sonuç: Çalışmamızda leiomyom ve endometrial polip dokularında TGF- β 1 ekspresyonunun kontrol myometrium ve endometrium dokularına kıyasla daha yüksek olduğunu bulduk. Sonuçlarımızın doğrulanması ve cerrahiye alternatif hedefe yönelik tedavi için geniş kohortta yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Uterin leiomyom, endometrial polip, TGF- β 1

X. ABSTRACT

THE ROLE OF TGF-B1 IN ETIOPATOGENESIS OF UTERINE LEIOMYOM AND ENDOMETRIAL POLYP

Aims: In this study, we aimed to evaluate the role of Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) in the pathogenesis of endometrial polyps and uterine leiomyomas and to show that immunomodulation such as TGF- β 1 inhibitors may be beneficial in targeted therapy instead of surgical therapy.

Materials and Methods: This study is a retrospective case-control type study. Thirty individuals diagnosed with uterine leiomyoma and 30 individuals diagnosed with endometrial polyps were included in our study. As the control group, 30 individuals with normal myometrium and normal endometrium tissue were included. The demographic and clinical characteristics of the patients were scanned and recorded through the hospital database system. Tissue sections were deparaffinized with xylol and dehydrated with alcohol for immunohistochemical studies. Immunohistochemical staining was performed with TGF- β 1 antibodies at 1/200 dilution during 30 minutes of incubation with DAKO Autostainer Link 48 device. Counterstaining with hematoxylin was applied. TGF- β 1 levels in endometrial polyp, leiomyoma and normal tissue were evaluated by semi-quantitative method. Statistical significance was accepted as $p < 0,05$.

Results: The mean age of 90 individuals included in the study was $45,03 \pm 5,23$ years. The mean age was similar between the groups ($p = 0,097$). There was no significant difference between the groups in terms of gravida and parity values ($p = 0,252$, $p = 0,064$, respectively). There was no significant difference between the groups in terms of body mass index ($p = 0,457$). TGF- β 1 staining intensity was found to be higher in leiomyoma tissues compared to normal myometrium tissue ($p = 0,004$). TGF- β 1 staining intensity was found to be higher in leiomyoma tissues compared to normal myometrium tissue ($p = 0,045$). TGF- β 1 staining intensity was found to be higher in endometrial polyp tissues compared to normal endometrial tissues ($p = 0,029$).

Conclusion: In our study, we found that TGF- β 1 expression was higher in leiomyoma and endometrial polyp tissues compared to control myometrium and endometrial tissues. There is a need for further studies in a large cohort to confirm our results and to provide alternative targeted therapy to surgery.

Keywords: Uterine leiomyoma, endometrial polyp, TGF- β 1

1. GİRİŞ

Uterusun leiomyomları, myometrium düz kas hücrelerinden köken alan selim monoklonal tümörlerdir (1). Reprodüktif çağda en sık görülen jinekolojik tümörlerdir. Reprodüktif çağdaki kadınların yaklaşık olarak %80'inde görülürler ve %30'u semptomatiktir (2). Leiomyomlar, semptomatik olduklarında tedavi edilmeleri gerekmektedir. Lokalizasyona göre semptomları ve şiddeti farklılık gösterir; pelvik ağrı, dismenore, kanama, anemi, hayat kalitesinde bozulma ve infertilite bunlardan en önemlileridir(3). Endometrial polipler ise, endometrial bez ve stromanın aşırı büyümesinden kaynaklanan ve anormal uterin kanamaya neden olabilen uterusun benign lezyonlarıdır. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, bazı hormonal değişiklikler, immün mekanizmalar ve TGF- β gibi sitokinler polip gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (4).

Sitokinler, bağışıklık sistemi tarafından üretilen ve ağırlıklı olarak parakrin/otokrin tarzda hareket eden düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Sitokinler tümör biyolojisini etkiler, leiomyom hücrelerinin büyümesini etkiler, anjiyogenezi düzenler ve hücre dışı matrisi şekillendirir. Leiomyom patogenezinde çok sayıda sitokin yer almasına rağmen, transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), myometriyumla ilişkili en önemli sitokinlerden biri gibi görünmektedir (5).

Dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β s), üç izoformdan oluşan bir polipeptittir: TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 (5). Myometrial ve leiomyom düz kas hücreleri, üç TGF- β izoformunun her biri için ve ayrıca TGF- β reseptörleri, TGF- β R-I ve TGF- β R-II için mRNA'ları ve proteinleri eksprese eder (6). TGF- β , hem SMAD aracılı hem de SMAD aracılı olmayan yollarda anahtar rol oynayabilir. TGF- β 'nın reseptörüne bağlanması ve ardından bu sitokinin proteazlar tarafından aktivasyonu, TGF- β reseptör yollarında yer alan sinyal dönüştürücüler olarak bilinen SMADs gibi proteinlerin fosforilasyonuna yol açar. Sonuç olarak, transkripsiyon mesajlarının hücre çekirdeğine iletilmesi gerçekleşir (4). TGF- β 3, uterin leiomyomlarda yüksek oranda eksprese edildiği

gösterilmiştir. Uterin leiomyomlarda fosforlanmış SMAD 2/3 proteinlerinin artan seviyeleri de etiyolojisinde TGF- β 'nın olası katılımını düşündürür (6). TGF- β 1'in fibrotik süreçlerde, proliferasyon progresyonunda ve fibroblast fenotipinin değişmesinde rol oynadığı kabul edilmektedir, bundan dolayı hem myometriyumunu hem de endometriyumunu etkileyerek sırasıyla leiomyoma ve polip gelişimine yol açabilir (4). Ancak yeterli çalışma yoktur. TGF- β 1'in poliplerdeki rolü hakkında hala sınırlı veri vardır. Ek olarak, leiomyomda TGF- β 1 seviyeleri ve TGF- β 'nın diğer alt tipleri ile ilgili bazı tartışmalar vardır.

Bu çalışmalar ışığında, günümüzde hala cerrahi olarak tedavi edilen endometrial poliplerin ve uterin leiomyomların patogenezinde TGF- β 1'in rolünü değerlendirmeyi ve bu hastalıklarda cerrahi tedavi dışında ilaca dayalı bir tedavi yöntemine ışık tutmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus' un Embriyolojisi

Genital sistem mezoderm kaynaklıdır. Gelişimin 5.-6. haftalarında dişi ve erkek embriyoları mezonefrik (Wollfian) ve paramezonefrik (Müllerian) kanallar içermektedir. Erkek üreme sistemi mezonefrik kanaldan, dişi üreme sistemi paramezonefrik kanallardan gelişir. Dişi embriyoları testesteron hormonu içermediğinden mezonefrik kanallar gelişemez ve geriler (7). Embriyonel gelişimin 40.gününde müllerian kanalların kaudalde birleşmesiyle uterovajinal primordiumdan uterus oluşur. Uterin korpus; seroza, myometrium ve endometrium tabakalarından meydana gelirken, endometrial bezler 10. Haftadan sonra oluşmaya başlar (8).

2.2. Uterus' un Histolojisi

Uterus histolojik olarak Perimetrium-Myometrium-Endometrium'dan oluşan 3 katmana sahiptir. Perimetrium, tek katlı mezotel hücreleri ile döşeli olup bağ dokusuyla desteklenmektedir. Perimetrium peritonun visseral yaprağından oluşur. Tunika adventisya ise peritonsuz alanlarda dış katman olarak bulunur. Perimetrium; ön yüzün bir bölümünü örter, arka yüzün ise tamamını örter (9). Myometrium tabakası birbirinden çok iyi ayırt edilemeyen dört kat halinde düzenlenmiş düz kas liflerinden meydana gelir. İçten dışa doğru bakıldığında en içte longitudinal ve oblik kas demetlerinin oluşturduğu stratum subvasculare yer alır. Bu tabakanın hemen dışında, aralarında çok miktarda kan damarının bulunduğu longitudinal şekilli kas demetlerinin oluşturduğu stratum vasculare yer alır. Daha dışta, stratum supravasculare sirküler şekillidir. En dış kat olan stratum subserosum longitudinal olarak uzanır. En dıştaki bu longitudinal lifler tuba uterina'ların dış yüzü ile devamlılık gösterir. Tuba uterinanın isthmusuna doğru kas tabakası inceler.

Cervix uteri’de ise kas hücrelerinden fakir, elastik fibrillerin yoğun olduğu sıkı bir bağ dokusu ile yer değiştirir(10). Myometrium’daki düz kas hücrelerinin sayı ve büyüklükleri östrojen düzeyine göre farklılık gösterir. Gebelik döneminde 10 kat büyürler. Bunun sonucunda uterus hacmi 24 kat artış gösterebilir. Bu büyüme düz kasların hipertrofisine ve aynı zamanda düz kasların sayıca artmalarına da bağlıdır. Bu büyüme, kas hücrelerinin bölünmesi ve bağ dokusu içindeki tam farklılaşmamış bazı hücrelerin kas hücresine dönüşmesiyle de oluşabilir. Gebelik sonlandıktan sonraki dönemde bazı düz kas hücrelerinde harabiyet olurken, bazı kas hücrelerinin boyutlarında azalma ve kollagenin enzimatik olarak yıkımıyla uterusun boyutları gebelik öncesi döneme benzer boyutlara ulaşır. Uterusun en iç katmanı olan endometrium, fetusun yerleşip geliştiği katmandır (11). Epitel ve tübüler bezler bulunduran lamina propriadan oluşur. Lamina propria gevşek bağ dokusu yapısındadır. Düzensiz kollagen lifler ve yoğun fibroblastlar içerir. İğsi şekilli bağ dokusu hücreleri, makrofajlar, lökositler ve çok sayıda retiküler lifler içerir (12). Endometrium epiteli, tek katlı prizmatik silyalı aynı zamanda salgı yapan hücrelerden meydana gelir. Bezlerde, miyometriuma bitişik daha alt bölgelerde dallanmalar gözlenebilir. Uterus bez epiteli, yüzey epiteline benzese de silyalı hücreler daha az miktardadır. Tek katlı prizmatik salgı yapan hücrelerden oluşurlar ve bazen dallı tübüler yapılar şeklindedirler (13). Endometriyum bazal ve fonksiyonel olarak iki tabakadan oluşur. Yaklaşık 1 mm kalınlığında olan bazal tabaka, endometriyumda ki siklus değişikliklerinden etkilenmez. Menstruasyon sırasında dökülmez. Fonksiyonel tabaka kalınlığı ise üreme dönemindeki kadınlarda, siklusun farklı dönemlerine göre değişiklik gösterir. Fonksiyonel tabaka yaklaşık 28 günlük aralıklarla meydana gelen menstruasyon döneminde dökülür. Fonksiyonel tabaka siklusun sekresyon fazı sırasında en kalın düzeyde olup, yüzeyde kompakt tabaka ve daha derinde spongios tabakadan oluşmuştur. Ovaryum siklusu bağlı olarak östrojen ve progesteron salgılar. Endometriyum ovarial siklus boyunca proliferasyon, sekresyon, deskuamasyon ve rejenerasyon evrelerinden geçer (14). Gebelik ve sekresyon döneminde endometriyum fonksiyonals katmanı iki tabakadan oluşur. 2/3 üst bölümü bezlerin daralıp kapanmış boyun kısımlarını içerir bu alan kompakt tabaka adını alırken alt bölüm ise süngerimsi yapıda olup spongiöz tabaka adını alır (11). Endometrium yeni doğanda genellikle proliferasyon

fazına benzer görünümüne sahiptir. Doğumdan iki hafta sonra gerilemeye başlar. Aktif olmayan bezler içeren endometrium tabakası zamanla incelir (15). Endometrium epiteli pubertede, tek katlı kübik epitel olup ince bir stroma ile desteklenir. Epitelden stromaya doğru uzanan az sayıda tübüler bezler bulunur (16). Doğurganlık döneminde ise hem epitel ve stromal hücreler hemde damarlar hızlı bir şekilde proliferasyon olurlar. Her menstrüal siklusta endometriumun yüzeyel üçte ikilik kısmı dökülür ve sonrasında bazal tabakadan yenilenir. Endometrium menarş ve menapoz dönemleri arasında, tek katlı prizmatik epitel ve lamina propria'dan oluşmaktadır. Menopoz döneminde ise myometriumla beraber endometrium da atrofiye uğrar ve endometrium bezleri düz bir hal alır. Bezlerin büyük kısmı kaybolur ve doku fibrotik bir görünüm alır (17).

2.3. Uterus' un Anatomisi

Uterus mons pubis ve mesanenin arkasında bu, rektumun önünde yerleşmiştir. Hareketli bir organ olup genellikle öne yatık (anteversiyon) pozisyonda durur. Gebelik dönemi boyunca uterus öne ve yukarı doğru yükselir. Uterus armut şeklindedir. Kaslı ve kalın duvarlıdır (18). Ortalama 60 gram ağırlığında olup uzunluğu ortalama 7,5 cm, genişliği 3,5 cm, kalınlığı 2,5 cm'dir. Gebelik döneminde büyür ve genişler, ağırlığı artar. Doğumdan sonra normal büyüklüğüne zamanla döner (18).

Menopozdan sonra ise; boyutları belirgin olarak küçülür. Uterus normalde simetrik görünümde ve serttir. Menstrüal siklusun sekretuar fazında süngerimsi kıvamda olabilirken, gebelikte daha yumuşak, menopoz sonrasında ise daha serttir (18).

Uterus anatomik olarak korpus ve kollum (serviks) olmak üzere iki ana bölümden oluşur.

Uterin korpus: Fundus (kornular arasında kalan bölge), kornu (tuba uterinaların açıldığı bölge) ve isthmus (endoservikal kanalla birleştiği bölge) olarak 3 kısımda incelenir

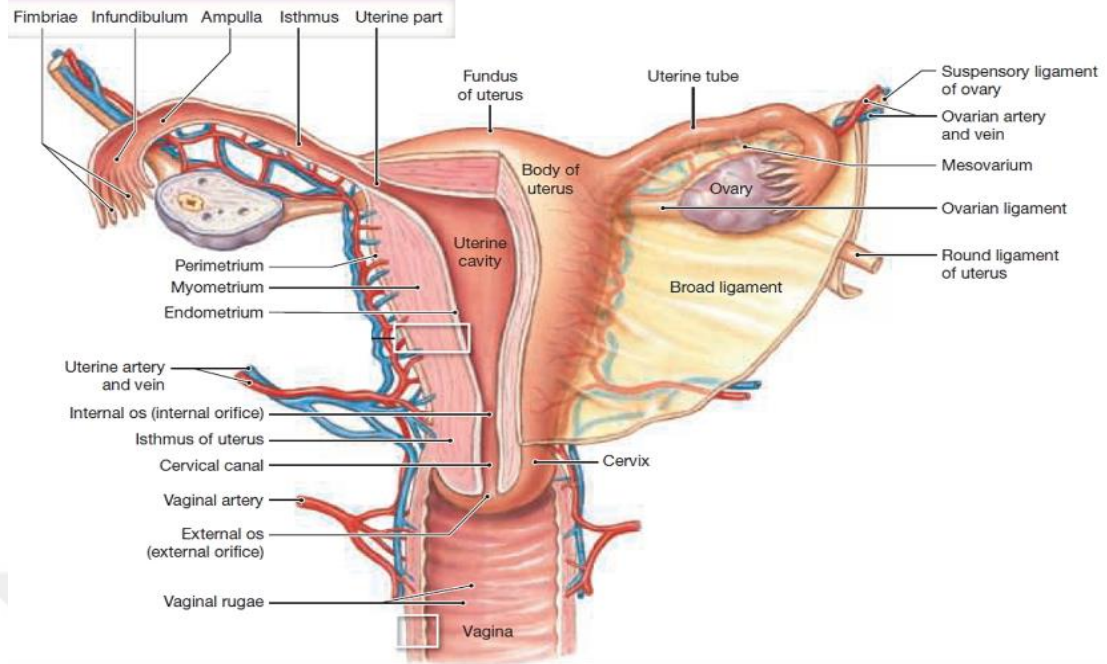
Serviks: Ortalama 2-3 cm. kalınlıktadır. Servikal kanal serviksin orta kısmında bulunur. Servikal kanal uterus ve vajeni bağlar. Vajene açılan kısmı “External os” olarak adlandırılır. Uterusa açılan bölüm ise “İnternal os” olarak adlandırılır (19).

Uterus duvarı içten dışa doğru doğru Endometrium, Myometrium, Parametrium olmak üzere 3 tabakadan oluşur.

Endometrium: En içte yer alarak kaviteyi çevreleyen tabakadır. Salgı yapan epitel hücrelerini, bağ dokusunu ve salgı bezlerini yapısında bulundurur. Endometrium tabakası over hormonlarının etkisine bağlı olarak kalınlaşabilir. Bu değişim puberte ve menopoza arasında devam eder. Normalde 28 günde bir meydana gelen bu değişime "uterin siklus" adı verilir. Bu siklusun en önemli özelliği 28 günde bir görülen menstrual kanamadır. Bu yüzden bu siklusa menstrual siklus adı da verilir.

Myometrium: Uterusun parametrium ve endometrium arasında kas liflerinden meydana gelen orta tabakasıdır. Kas liflerinin arasında kan damarları bulunur. Kas lifleri en yoğun fundusda bulunurken, en az yoğunlukta serviks ve isthmusda bulunur. Doğum esnasında bu kas lifleri kasılır ve kısalır.

Parametrium (Seröz Tabaka): Uterusun en dışta yer alan tabakasıdır. Korpusun tamamını, serviksin ise yalnızca arka tarafını örten periton ile myometrium arasındaki bağ dokusudur. Damar, sinir ve lenfatikler bakımından zengindir (20). Uterusun anatomik yapısı Şekil 1’de verilmiştir (21).



Şekil 1. Uterusun anatomisi

2.4. Uterin Leiomyoma

2.4.1. Prevalans

Uterin leiomyomlar Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde histerektominin en sık endikasyonudur (22). Leiomyom prevalansı çalışmalar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir (%4,5– %68,6). Prevalansı araştırma türüne, incelenen popülasyonun ırksal/etnik demografik özelliklerine dayanmaktadır (23).Yapılan son araştırmalar, 50 yaşına kadar Afrika kökenli kadınların %80’inden fazlasında ve beyaz kadınların yaklaşık %70’inde ultrason ile myom tespit edildiğini göstermiştir (24).Afrika kökenli kadınlarda Asyalı kadınlara göre daha fazla sayı ve daha büyük boyutlarda olma eğilimdedir. Diğer risk faktörleri arasında obezite, nulliparite, hipertansiyon, geç menopoiz, erken menarş, ailede myom öyküsü ve ileri yaş bulunur. Diyet, egzersiz, sigara, alkol, stres gibi çevresel faktörlerin uterus fibroidlerinin patogenezi üzerindeki etkileri henüz aydınlatılmamıştır (25). Leiomyomlar ABD’de tahmini toplam maliyeti yıllık 34 milyar dolara ulaşan küresel bir yüküdür (26).

2.4.2. Etiyoloji

Leiomyomların gerçek etiyolojisi bilinmemekle birlikte, kökenlerinin genetik, hormonal ve doku büyüme faktörü varyasyonlarını içeren çok faktörlü olduğu öne sürülmektedir (27). Bitişik normal myometriyal hücrelere kıyasla leiomyom hücrelerinde genetik değişiklikler leiomyom büyümesine katkıda bulunan değiştirilmiş hormon reseptörleri ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere bir çok faktörün neden olduğu düşünülmektedir. Leiomyom gelişimini etkilediği düşünülen diğer faktörlerin içerisinde üriner sistemde meydana gelen yaralanma veya üriner sistem enfeksiyonu, insülinle ilişkili faktörler, polikistik over hastalığı ve hipertansiyon yer almaktadır (27).

UL'lerin seks steroid hormonlarına duyarlı olduğu bilinmektedir. UL hücreleri, büyüme ve gelişmesi için hormonlardan, gelen stimülasyona bağlıdır. Özellik östrojen bu hormonların önde gelenidir (28). Hormonlar ve hormon reseptörlerinin doku konsantrasyonu, UL ve sağlıklı myometriyal doku arasında farklılık gösterir. UL'ler daha yüksek östradiol, aromataz, progesteron reseptörü (PR) ve östrojen reseptörü (ER) konsantrasyonlarına sahiptir (2). Östrojen, hedef hücrede etkisini spesifik nükleer reseptörlerine bağlanarak gösterir. Bu reseptörler östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β)'dır. ER α ve ER β mRNA, myometrium ve leiomyomda eksprese edilmektedir. ER β 'nın aktivasyon derecesi ER α 'dan düşük olmasına rağmen, her iki reseptör hedef genlerde transkripsiyonu uyarır (29-31). ER α ve ER β mRNA düzeyi leiomyomlarda myometriuma göre daha yüksektir (32).

ER- α ve PR'nin artan ekspresyonu, boyuttan bağımsızdır, bir hastanın tümörleri içinde heterojendir (6). Bu nedenle, UL'ler, östrojen ve progesterona karşı normal myometriumun verdiği yanıttan farklı olarak, seks steroid hormonlarına karşı aşırı duyarlılığa sahip gibi görünmektedir. Normal myometriumun östrojene sınırlı yanıtı vardır ve luteal fazda yanıt olmazken, UL dokusu luteal fazda östrojenle regüle edilen genlerde artış gösterir (33). Östrojen tarafından bu geçici/döngüsel düzenleme kaybına ek olarak, UL, tipik olarak myometrium üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olan progesterona yanıt olarak da büyür (34). Son çalışmalar, progesteron, progestinler ve progesteron reseptörlerinin (PR- α ve PR- β) leiomyomlarda proliferatif aktiviteyi artırabileceğini düşündürmektedir (35). ER'lerde olduğu gibi, PR- α ve PR- β

ekspresyonu, normal miyometriyum ile karşılaştırıldığında leiomyom dokularında artmış olarak izlenmiştir (36). Progesteronun büyüme faktörlerini ve antiapoptotik proteinleri (örn., epidermal büyüme faktörü, bcl-2) up regülasyon yaptığı ve leiomyom düz kas hücrelerinde proliferasyonu indüklediği gösterilmiştir (37). Apoptozu düzenleyen bcl-2 geni ve proliferasyonu düzenleyen c-myc gibi önemli genlerin promotörlerinin, progesteron yanıt elemanları içerdiği ve bir progesteron agonisti varlığında PR'ler tarafından up regüle edildiği bilinmektedir (37). Hem bcl-2 hem de c-myc genleri leiomyomlarda eksprese edilir ve bcl-2 seviyeleri, proliferatif fazda normal myometriuma göre leiomyom dokularında daha yüksek seviyededirler (38, 39). Ancak ilginç olarak, tümör nekroz faktörü-a ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in progesteron tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (40). Sonuç olarak bu bulgular progesteronun leiomyomda hem inhibitör hem de uyarıcı etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgularla, antiprogesterinler, miyoma karşı potansiyel bir terapötik araç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (37). Ayrıca Afrikalı Amerikalı kadınlar arasında dolaşımdaki düşük 25-hidroksivitamin D, daha yüksek UL insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, D3 vitamini takviyesi, UL önleme ve tedavisi için potansiyel bir uzun vadeli terapötik seçenek olarak önerilmiştir (6).

UL tümör büyümesi ve hücre proliferasyonunda çeşitli büyüme faktörlerinin rol oynadığı görülmektedir. UL'da aşırı eksprese edilen başlıca büyüme faktörleri arasında epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), TGF- β , vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve IGF bulunur (2). TGF- β aktivasyonu, ana unsur olarak tanımlanmıştır. Düz kas hücresi proliferasyonu ve ekstraselüler matriks (ECM) birikimi yoluyla UL etiyolojisinde rol oynamaktadır (41, 42). Üç farklı TGF- β izoformu miyometriyumda (TGF- β 1, 2 ve 3) oluşur. TGF- β 2, miyometriyum ve UL dokusu arasında benzer seviyelerde eksprese edilirken, TGF- β 3, UL'da yüksek oranda aşırı eksprese edilmektedir (42). Arıcı ve Sözen tarafından yapılan bir araştırma, UL'da TGF- β 3'ün miyometriyal hücrelere kıyasla 3.5 ila 5 kat daha yüksek eksprese edildiği gösterilmiştir ve hücrelerin TGF- β ile tedavisi, UL hücrelerinde fibronektin ve hücre proliferasyonunun artmasına yol açmıştır (43). Bir UL hayvan modelinde TGF- β inhibitörleri ile tedavisinde, leiomyomun şiddetinin ve insidansını azalttığı gösterilmiştir (44). Uterus etiyolojisinde UL'de artan fosforile SMAD 2/3 protein seviyeleri de TGF- β 'nın olası etkisine işaret eder (45). Uterustaki

TGF- β ekspresyonu, seks steroid hormonlarına duyarlıdır ve UL gelişimi için belirgin bir risk faktörü olan çevresel östrojen sinyal akışına etki eder (46,47). Adet döngüsünün her fazında TGF- β 3 ekspresyon seviyeleri dalgalanır ve sekretuar fazında zirveye ulaşır, bu da progesteron ve östrojen tarafından regülasyonunu gösterir (42). EGF reseptörü (EGFR) dokular arasında benzer seviyelerde eksprese edilmesine rağmen, UL dokusunda myometriyal dokuyla kıyaslandığında EGF, PDGF ve VEGF-A seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (41,48). PDGF'nin UL'da aşırı ekspresyonu, artmış kollajen α 1 ve çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA) ile ilişkilendirilmiştir (41). EGF, UL dokusunda MAPK sinyal yolları aracılığıyla mitogenezi artırır ve DNA sentezini uyarır (2). EGF ekspresyonu steroid hormonları, özellikle de progesteron tarafından yüksek oranda düzenlendiği ve EGF seviyeleri GnRH-agonist tedavisi sonrası büyük ölçüde azaldığı görülmektedir (49). UL hasta numunelerinin yaklaşık üçte birinde, mRNA analizi ve UL dokusundaki proteininin analizi, artan IGF-1 seviyeleri MAPK sinyalini aktive ederek mitogenezi uyardığını göstermektedir (2,41). Hayvan deneyi çalışmaları IGF-1'in UL patogenezinin olası etkisini göstermektedir. Burroughs ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, hayvan deney leiomyomasında IGF-1 seviyelerinde yedi kat artışın yanı sıra UL'da IGF-1, insülin reseptörü substrat-1 (IRS-1) ile ilişkili proteinde önemli bir artış olduğunu göstermiştir (50). Östrojen tedavisinden sonra UL kültürlü hücrelerde IGF-1'in de arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, değiştirilmiş IGF-1 sinyali, UL'nin etiolojisinde önemli rol alır (6).

Tümör spesifik kromozomal anormallikler leiomyomaların yaklaşık %40-50'sinde tespit edilmiştir. En sık görülen kromozomal translokasyon t(12;14) (g14-g15;g23-g24) olup karyotip çalışması yapılan leiomyomların yaklaşık %20'sinde tespit edilmiştir (51). Bu moleküler değişiklikler tümörün biyolojik davranışını değiştirir; örneğin, sitogenetik anormalliklerde artma tümörün boyutunda artmaya sebep olur (52). Küçük myomlarda delesyon saptanır ancak büyük myomlarda t(12;14) anormalliği izlenmiştir (53). Myomların boyutu ile orantılı olarak sitogenetik anormallikler artarken, submüköz myomlarda sitogenetik anormallikler belirgin olarak daha az görülmektedir (53).

2.4.3. Patoloji

Leiomyomlar makroskopik olarak beyaz renktedir. Kesit yüzeyi girdapsı görünümüne sahiptir. Hipersellülarite veya kas liflerinin kollajen, hyalen, kalsiyum gibi bileşenleri içermesine bağlı kesit yüzü farklı görünebilir (54). Genellikle çevreleyen myometriumda daha soluk renktedir. En çarpıcı özelliklerden biri, tümör ile çevresindeki myometriyum arasındaki çok keskin sınır çizgisidir (55).

Mikroskopik olarak leiomyom sınırları düzgün, hücreleri normal myometriyal hücreleri andırır. Myometriuma göre daha sellüler nitelikte olup ve daha büyük hücrelerden oluşmuştur (54). Düz kas hücreleri elonge olup, eozinofilik sitoplazmaya ve uzun, puro şekilli nükleuslara sahiptir (Resim1) (66). Komplike olmayan bir leiomyomda nükleuslar tek tiptir ve mitoz izlenmez veya oldukça seyrek (55). Tümör, arterler, arteriyoller ve venüller dahil olmak üzere çeşitli tiplerde vasküler açıdan zengindir. Ayrıca enfarktüs, kanama, hyalinizasyon ve hidropik değişiklikler de sıklıkla mevcuttur. Sıradan leiomyomlarda gözlenen enfarktüs nekrozu tipik olarak fokaldır. Ancak leiomyosarkomlarda görülen nekroz ise koagülatif tümör hücre nekrozu şeklindedir (56).

Uterin leiomyomlar subseröz, intramural, submüköz olmak üzere uterustaki lokalizasyonuna göre sınıflandırılırlar. Ayrıca leiomyomların sınıflandırılması 2011 yılında PALM-COEIN FIGO sınıflama sistemi ile düzenlenmiştir. Bu sınıflama sisteminde, Wamsteker'in submüköz leiomyom sınıflama sistemine ek olarak intramural ve subseröz leiomyomlar için de ayrıca kategoriler eklenmiştir (Şekil 2,Tablo 1) (57, 58). Uterusta myomlar en sık olarak korpusta %91,2, 2. sıklıkta istmik bölgede %7,2 ve 3. Olarak servikte %2,6 yerleşirler (59).

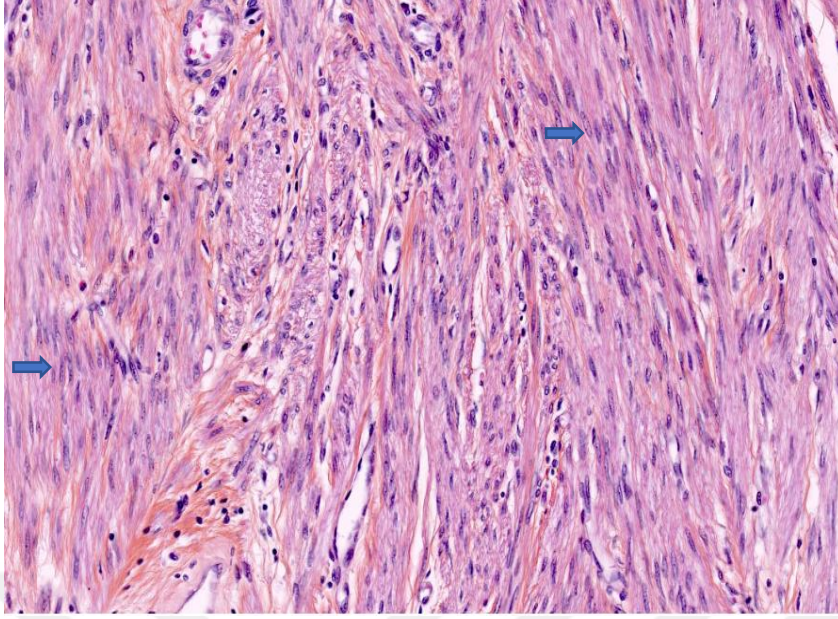
Submukoz myomlar kaviteye doğru büyüyüp serviksten dışarı çıktığında Nasandii ismi verilir. Subseröz myom ise uterin ligamentlere doğru pedinkül ile büyürse Saplı (pedinküllü) leiomyom adını alır. Saplı myomlar sap etrafında dönüp subserozal yerleşimden ayrılıp başka bir yere implante olursa parazitik myom denir. Parazitik myomlar yaygın ise İntraperitoneal leiomyomatosis (Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata) olarak adlandırılır (60). Myom uterusu diffüz bir şekilde büyüttüğü zaman bu Kugel myomu olarak adlandırılır (61).

Submuköz leiomyomlar kaviteye doğru büyüdüklerinde akut inflamatuvar hücrelerle beraber yaygın nekroz alanları içerebilirler. Bu nekroz alanları etrafında mitoz izlenebilir. Burada leiomyosarkom ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Leiomyosarkomda görülen nekroz koagülatif nekrozdur ve inflamatuvar hücrelerle birliktelik göstermez. Bu nekroz türünde hücre silüetleri belirgin olup submuköz leiomyomda bu görüntü olmaz. Leiomyomda görülen mitoz normal iken leiomyosarkom daki ise daha çok Atipik mitoz şeklindedir (62).

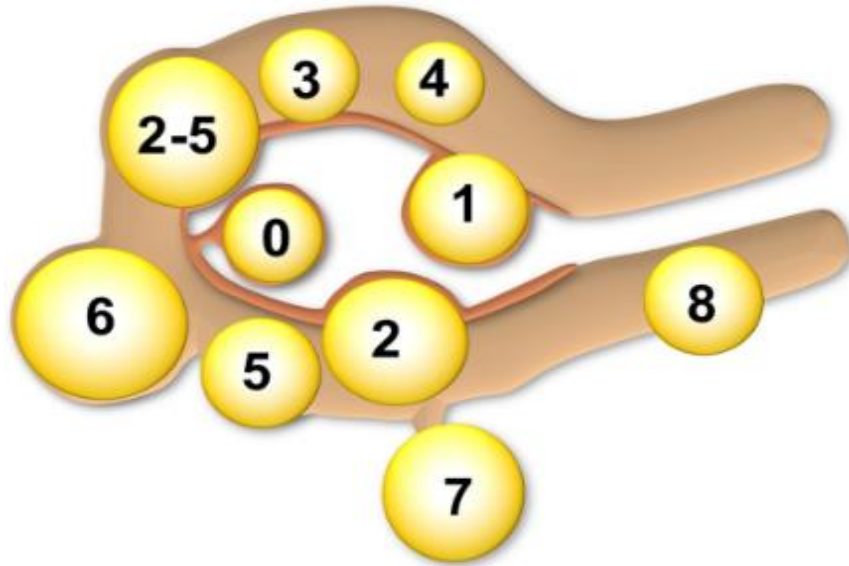
Leiomyosarkom leiomyom ayırımında sıklıkla mitotik indeks, sitolojik atipi, tümör nekrozu (koagülasyon nekrozu) kullanılır (63). Mitotik indeksi 5-15 arasında olan tümörlerin bazıları agresif davranış gösterebilir, bunlar “smooth muscle tumor of uncertain potential” olarak isimlendirilir (64).

Hyalinize nekroz leiomyomlar için karakteristiktir. Koagülatif hücre nekrozundan ayırt edilmelidir. Hyalin likefiye olması sonucu kistik dejenerasyon meydana gelir. Ayrıca leiomyomlarda müsinöz ve miksoid dejenerasyonda olur. Bu durumda kas liflerini aralayan müsinöz madde izlenir. Bu değişiklik meydana geldiğinde mitotik aktivitesi çok düşük olan, çevre myometriumu infiltre etmiş, pleomorfizimi olan miksoid leiomyosarkomdan ayırt edilmedilir (54)(Tablo 2).

Leiomyomatozis, diğer adıyla infiltratif leiomyom; düz kasın multinodüler diffüz infiltrasyonudur. Mitoz görülmez ve Uterusta simetrik büyümeye neden olabilir (65). Mikroskobik olarak sakin görünümlü, hipersellüler küçük düz kas adacıkları şeklindedir. Bu nodüller içerisinde düz kas hücreleri damarlar etrafında yoğunlaşır. Bu infiltratif ve hipersellüler görünüm nedeniyle leiomyosarkom ayırıcı tanısı akılda tutulmalıdır (62).



Resim 1. Puro şeklindeki iğsi hücrelerden oluşan leiomyom (66)



Şekil 2. Leiomyomların PALM-COEIN sınıflama sistemi (67)

Tablo 1. Leiomyomların PALM-COEIN e göre sınıflaması (67)

Submuköz	0	İntrakviter-saplı
	1	<%50 intramural
	2	≥%50 intramural
Diğerleri	3	Endometriumla ilişkili, %100 intramural
	4	İntramural
	5	Subseröz, ≥%50 intramural
	6	Subseröz, <%50 intramural
	7	Subseröz saplı
	8	Servikal, parazitik vb.
Hibrid leiomyomlar	2-5	Submuköz ve subseröz çapının yarısından azı sırasıyla endometrial veya peritoneal boşluktadır.

Tablo 2. Leiomyom-leiomyosarkom histolojik ayırıcı tanısı (66)

Tümör hücre nekrozu	Atipi	Mitoz*	Tanı
-	+	≥ 10	Leiomyosarkom
+	+	≥ 10	Leiomyosarkom
+	+	<10	Leiomyosarkom
-	-	>15**	Malign potansiyeli bilinmeyen düz kas tümörü (STUMP)
-	+	<10	Malign potansiyeli bilinmeyen düz kas tümörü (STUMP)
+	-	<10	Malign potansiyeli bilinmeyen düz kas tümörü (STUMP)
-	-	6≤ ve ≤ 15**	Mitotik aktif leiomyom

*Mitoz/mm² (mitoz/10 HPF 0,55 mm çapında), ** >15 veya ≥15, cutoff değeri referanslara göre değişir

2.4.4. Klinik

Uterin leiomyomlu kadınların çoğu asemptomatiktir. Uterin leiomyomlu olguların %50'den daha azı semptomatik seyreder. Uterin leiomyomlarla ilişkili semptomlar oldukça değişkendir. Anormal uterin kanama, pelvik ağrı veya basınç, kabızlık, idrar kesesine baskı hissi, idrar kesesinin kapasitesinin azalması ve üreme disfonksiyonunu içerir. Leiomyomlarla ilişkili semptomların görülme sıklığı ve şiddeti, leiomyomun büyüklüğüne, sayısına ve lokalizasyonuna göre değişir. Bir bireyde birden fazla leiomyom görülebilir. UL'ın hem östrojen hem de progesteron içeren reseptörleri vardır ve bu nedenle hormonal uyarıya duyarlıdırlar. Böylelikle, bir leiomyomun boyutu bir kadının yaşamı boyunca değişebilir. Reprodüktif çağda leiomyomun büyümesi semptomların şiddetinde ve sayısında artışa neden olabilir (68).UL'de görülen semptomlar Tablo 3'te verilmiştir (52).

Tablo 3. Uterin leiomyomda semptomlar (69)

Uterin leiomyomlarda görülen semptomlar
• Anormal uterin kanama • Dismenore • Pelvik basınç hissi • Kabızlık • Sık idrara çıkma • Disparoni • İnfertilite • Tekrarlayan gebelik kayıpları • Erken doğum • Abdominal distansiyon

2.4.4.1. Anormal Uterin Kanama

UL olgularının %40'ından fazlasında en yaygın semptom olarak anormal uterin kanama görülmektedir. Menstrual kanama miktarında artış, süresinde uzama veya sıklığında artma şeklinde olabilir (70,71). Leiomyomlarla ilişkili menoraji demir

eksikliği anemisine neden olabilir. Anemiye yol açmasa bile, leiomyom ile ilişkili ağır âdet kanamaları bir kadının sıklıkla işinde veya sosyal programında önemli kesintilere neden olur (51). Anormal uterin kanamalar intramural ve subseröz leiomyomalarda da görülürken submüköz leiomyomalarda daha sık ve ciddi seyredebilir. Submüköz leiomyomalarda tümör üzerindeki endometriumun ülserasyonu, konjesyonu ve nekrozu menstrüasyon arası kanamalara neden olabilir. İntramural leiomyomaların endometrial kaviteyele bağlantılı olması da menorajiye neden olabilir (53). Kanamanın altında yatan patofizyoloji, venüllerin dilatasyonu ile ilgili olabilir. Büyük tümörlerin aşırı basınç yaptığı endometrium ve myometriumda venüller dilatasyona neden olarak uterus venöz sistemini etkilediği düşünülmektedir (72).

2.4.4.2. Pelvik Basınç Hissi

Uterin leiomyomlar yerleşim yerlerine göre organlara bası yaparak spesifik semptomlara neden olurlar. Bu basıya bağlı en çok mesane etkilenir. Uterin leiomyomlar sık idrara çıkma, yetişememe, mesaneyi boşaltmada zorlanma ve idrar inkontinansına neden olabilir (73). Akut idrar retansiyonu ve taşma inkontinansına neden olması durumunda ameliyatı gerekli kılar. Uterin leiomyoma hızlı büyüyerek, üretra ve mesane boynuna pubik kemik arasında bası yapar ve bu etki ortaya çıkar. Submüköz leiomyomaların büyük pedinküllü olanları vajeni doldurarak üretraya baskı uygulayarak idrar retansiyonuna neden olurlar (74). Bu semptomlar genellikle anterior yerleşimli miyomların mesane üzerine direk bası yapması ya da myomun posteriora yerleşerek uterusun öne doğru baskı yapması ile artar. Posterior duvar yerleşimli myomlar rektuma bası yaparak konstipasyona da sebep olabilir ya da var olan kabızlık şikayetlerini arttırabilir. Dev myomlar nadir olarak bilateral üreterlere bası yaparak böbrek fonksiyonlarını da bozabilir. Myomlar pelvik damarlarda bası etkisiyle tromboza yol açabilirler. Bası ya da doku 16 tromboplastinin lokal salınımı tromboza neden olabilir (75).

2.4.4.3. Pelvik Ağrı

Leiomyomda az sıklıkla görülen bir şikayettir. Ağrı palpasyon ile uterusun hassasiyeti, hafif ateş yükselmesi, peritoneal bulgular ya da beyaz küre sayısının artması ile birliktelik gösterebilir. Nadir olarak enfeksiyon sonrası tümör içerisindeki dejenerasyon veya pedinküllü myomların torsiyonu akut ağrıya neden olurlar. Dejeneratif myomların neden olduğu ağrı kendini sınırlar. Genellikle non steroid antiinflamatuar ajanlara cevap verir. Eğer bu akut ağrı nedeniyle cerrahi girişim planlanan hastalarda renal kolik, endometriozis, nadiren de pelvik tüberkülozis gibi diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Myomlar dismenoreye de neden olabilirler. Bazı hastalarda bu ağrı şiddetli menstürel kanama ile birliktelik gösterir (73). Leiomyomlu kadınlar dismenoreeden daha sık dispareni ya da sıklık olmayan pelvik ağrıdan yakınmaktadırlar (76).

2.4.4.4. İnfertilite ve Gebelik Kaybı

Mekanizması belirgin olmasa da leiomyomlar İnfertilite ile ilişkili olabilirler. Leiomyomun neden olduğu infertilitenin %2-3 oranında olduğu tahmin edilmektedir (77). Kabul edilen etkiler, tuba ostiumlarının kapanması ve sperm veya ovumun ileri hareketini sağlayan uterus kasılmalarının bozulmasıdır. Endometrium boşluğunun bozulması, implantasyonu ve sperm hareketini azaltabilir. Leiomyomlar, endometriumda inflamasyon ve implantasyonu bozan vasküler değişikliklerle birliktedir (78). Submuköz leiomyomlar ile fertilite azalması arasında güçlü bir bağlantı vardır. Submuköz myomların histeroskopik olarak çıkarılması , gebelik oranlarındaki düzelme bu bağlantının dolaylı kanıtıdır (79). Submuköz leiomyomlu kadınlarda myomektomi sonrası gebelik oranları, yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir. Endometrial kaviteyi bozmayan intramural ve subseröz myomlarla fertilitedeki azalma arasındaki ilişki, çok zayıftır. Birçok araştırmacı ,bu kadınlarla leiomyomu olmayan kadınlarda eşit oranlarda in vitro fertilizasyon başarıları yayınlamışlardır (80). Ancak bazıları intramural ve subserozal myomlarında fertilitayı kötü etkilediğini bildirmişlerdir (81). Benson ve arkadaşları gebelik kayıp oranının leiomyom sayısının artmasıyla yükseldiğini, fakat tümörün büyüklüğü ya da yerinden etkilenmediğini

gösterdi (82). Leiomyomların çıkarılması sonrası düşük oranlarında dolaylı yoldan belirgin azalmalar görülmüştür (78).

2.4.5. Tanı

Tanı semptomların varlığı, pelvik muayene ve yapılan ultrasonografi ile konulmaktadır. Kesin tanı biyopsi veya cerrahi sonrasında yapılan patolojik incelemeyle konulmaktadır. Bimanuel muayene ile değerlendirmede yüzeyinde nodüller olan, sınırları belirgin, fiks veya mobil kitle saptanırken, komşu iç organlarla olan ilişkisi de değerlendirilir. Adneksiyal alana doğru gelişim gösteren subseröz pedinküllü myomlar mobil bir kitle havası yaratırlar. Uterin leiomyomların yerleşim yeri, büyüklüğü, solid ya da kistik yapı ve diğer komşu organlarla ilişkisi usg ile değerlendirilerek tespit edilir. Myom dokusu ultrasonografide homojen dağılım gösteren ekojenite artışı ile çevre dokulardan ayrılır. Nodülde fibröz elementlerin daha fazla olması ekojeniteyi belirginleştirir. Uterusun retrofleks olduğu durumlarda myomları adneksiyal kitlelerden ayırmak zorlaşmaktadır. Transvajinal USG ile bu ayırım daha net bir şekilde ortaya koyulabilmektedir. Pelvik kitle ayırıcı tanısında CT kullanılabilir (83). Pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında MRI, CT'ye göre daha üstündür. Myomların tanısı ve yerleşimlerinin belirlenmesi için ise en güvenilir sonuç sağlayan yöntem MRI'dır. 5mm den küçük myomların tanısında MRI'nın sensitivitesi %95'tir (83). Ayrıca leiomyomların diğer pelvik tümörlerden ve adenomyozisten ayırımında MRI oldukça güvenlidir. IVP, üreter basısı şüphesinde kaliksiyel sistemin değerlendirilmesi için kullanılır. Histerosalpingografi'de (HSG) kavite sınırları ve dolma defekti gösteren kitleler görülebilir. Myom tanısı alan hastalarda diğer uterin patolojileri tedavi öncesi ekarte etmek için probe küretaj ile endometrial örnekleme yapılmalıdır. HSG'de dolma defekti veren kitle saptanan hastalarda histeroskopi ile değerlendirilerek ayırıcı tanısı kesinleştirilebilmektedir. Histeroskopi ; uterin kaviteyi görüntüleyip değerlendirmeyi, aynı anda şüpheli alanlardan biyopsi almayı ve endometrial dokuyu yüksek ısı tatbiki ile ortadan kaldırmayı (endometrial ablasyon) sağlamaktadır (84).

Tablo 4. Myomda tanı yöntemleri (84)

Myomda tanı yöntemleri
• Fizik muayene • Ultrasonografi (USG) • Histerosalpingogram (HSG) • Histeroskopi +/- endometrial biyopsi • Diğer konvansiyonel tetkikler (IVP, CT, MRI)

2.4.6. Ayırıcı Tanı

2.4.6.1. İntrauterin Patolojiler

Gebelik: Büyük bir uterus durumunda, tanıya yardımcı tetkiklere başlamadan önce, ilk olarak, gebelik düşünülmelidir. Uterusu simetrik olarak büyüten intramural myom gebelik ile karışabilir. Gebelikte özellikle adet gecikmesi, vajen ve servikste ki renk değişiklikleri ön plandadır (84).

Adenomyozisten: 40 yaş üzeri, multipar, menstrüel kanamaları şiddetli ve uzun süren ve ayrıca pelvik muayenede uterusu sert ve dokunmakla duyarlı olgularda gebelik ekarte edildikten sonra akla adenomyozis gelmelidir. Makroskopik olarak myomdan ayırt edilmesi zordur. Psödokapsül oluşturmazlar. Mikroskopide, myometrium içinde endometrial bezler ve stromanın görülmesi önemlidir. Ayrıca myomlarla birlikte görülebilir. Sadece endometrial stromanın myometriumda görülmesi durumuna 'endolenfatik stromal myosisi veya stromatosis' denir. Kesin tanı mikroskopi ile konur (84).

Uterus kaynaklı tümörler: Lenfanjiomlar, neoplastik kapillerlerin perisit hücrelerinden köken alan hemanjioperisitomlar ve lipomalar uterusu lokalize olup myomu klinik olarak taklit edebilirler (84).

Endometrial patolojiler: Endometrial hiperplazi ve polipler tek başlarına kanama yapabildikleri gibi myomla birlikte görülebilirler. Histeroskopi ve probe küretaj ile bu patolojilerin tanımlanması mümkündür (84).

2.4.6.2. Ekstrauterin Patolojiler

1. Ovaryen neoplazi (fonksiyonel, inklüzyon kistleri): Özellikle saplı subseröz myomlar adneksiyal bölgede over patolojilerini taklit edebilir.
2. Ektopik gebelik
3. Tubo-ovaryen abse
4. Pyosalpinks, hidrosalpinks
5. Pelvik böbrek
6. Appendisiyal, divertikülit abseleri
7. Hidrometra, hematometra, pyometra

2.4.7. Tedavi

Leiomyomların büyük çoğunluğu asemptomatik seyreder ve yavaş büyürler. Küçük asemptomatik olan leiomyomlar için hastanın izlenmesi en uygun yöntemdir. USG ölçümleri ve muayene ile 3-6 ay aralıklarla değerlendirilmelidir. Semptomatik olduklarında ise tedaviyi etkileyen faktörler; yaş, parite, fertilité isteği, menopoza yakınlık, uterusu koruma arzusu, malignite riski, semptomların şiddeti, eşlik eden hastalık ve leiomyomların lokalizasyonudur. Etkili ve ideal bir leiomyom tedavisinde bulgular ve semptomlar kaybolmalı, fertilité istemi olan hastalarda korunmalı veya iyileştirilmeli, hayat kalitesi arttırılmalı ve uygulanan tedavinin yan etkileri minimal olmalıdır (85).

2.4.7.1. Medikal Tedavi

Leiomyomların kendi aromataz enzimi ile androjenleri östrojene çevirmeleri, östrojen ve progesteron reseptörleri içermeleri medikal tedavi yaklaşımını olası kılmaktadır. Güncel medikal tedavilerin tamamı leiomyomların hormon duyarlı olmalarına dayanmaktadır (85).

Medikal tedavi seçenekleri arasında GnRH antagonistleri, GnRH analogları,

selektif progesteron reseptör modölatörleri, aromataz inhibitörleri ve bitkisel tedaviler yer almaktadır (3).

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) Analogları: Doğal GnRH' ya benzer sentetik peptidler olan Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) analogları GnRH reseptörlerine bağlanarak gonadotropin sekresyonunu uyarırlar, sonrasında ise desensitizasyona neden olurlar. Sonucunda hem östrojen hem progesteron konsantrasyonu postmenopozal seviyelere düşer. GnRH analoglarının hormon seviyelerini azaltmanın yanısıra fibroblast büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi parakrin mitojenik anjiojenik faktör ekspresyonunu azaltır(86). GnRH analoglarının 1999 yılından beri cerrahi öncesi leiomyom tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır. GnRH analoglarının kullanıldığı randomize çalışmalarda kanamanın kontrol altına alındığı, aneminin düzeltildiği, leiomyom boyutunda anlamlı bir küçülme sağladığı ,cerrahiye ve özellikle histeroskopik rezeksiyonu kolaylaştırdığı sonucuna varılmıştır (87). Ancak GnRH analogları ile tedavinin en önemli dezavantajı Hipogonadotropik etkiye bağlı olarak uykusuzluk, sıcak basması, baş ağrısı, miyalji, artralji, vajinal kuruluk ve emosyonel duygu bozuklukları gibi semptomlar sık görülür. Bu semptomlar nedeniyle uzun dönem kullanımı mümkün değildir. GnRH analoglarının yan etkileri tedavi bırakıldıktan sonra ki 3-6 ay dönemde kendini sınırlayarak azalır. Diğer bir dezavantajı ise GnRH analoglarının kullanımı bırakıldıktan sonra leiomyomların 3 ay içinde eski boyutlarına dönmesidir (3).

GnRH Antagonistleri: GnRH antagonistleri, cerrahi öncesi leiomyom tedavisinde FDA onayları olmamasına rağmen GnRH analoglarına benzer etki göstermektedir. GnRH analoglarıyla kıyaslandıklarında avantajları flare-up etkileri olmaması, reseptörleri hemen bloke etmeleri ve FSH, LH, östradiol ve progesteron seviyelerinde hızlı bir düşüş sağlamalarıdır. Ancak en büyük dezavantajı günlük enjeksiyonlar gerektirmesidir. Yan etkiler hipoöstrojenik etkiden dolayı ortaya çıkmakta fakat tedavi sonlandırıldığında 1 hafta içerisinde bu yan etkiler kaybolmaktadır (87).

Aromataz İnhibitörleri: Aromataz sitokrom P450 enzimidir. Androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlar. Aromataz inhibitörleri iki gruba ayrılır; steroid al inhibitörler (exemestane) ve non-steroidal inhibitörler (anastrozole, letrozole) (88).

Steroida aromataz inhibitörlerinin etkisi genellikle geri dönüşümsüz ve nonselektiftir. Nonsteroida aromataz inhibitörleri ise aromataz enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe eder (89). Anastrozol ve letrozol aromataz enzim aktivitesini %98 oranında inhibe edebilir (85). GnRH analogları ile karşılaştırıldığında en önemli avantajları hipoöstrojenizm semptomlarına neden olmamalarıdır (90). Aromataz inhibitörleri, leiomyom boyutunda %50'ye varan küçülme ve semptom kontrolü sağlamaktadır. Leiomyom volümünün kontrolünde GnRH analogları ile eşit etkilidir. Aromataz inhibitörlerinin en önemli dezavantajı foliküler uyarıya neden olduğundan gebelik oluşabilme ihtimalidir. Dolayısıyla aromataz inhibitörleri kullanıldığında mutlaka kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Aromataz inhibitörlerinin sistemik yan etkiler gösterilmiştir; en sık görülen yan etkiler kas-iskelet ağrıları, kemik yoğunluğunda azalma, sıcak basması ve özellikle uzun dönem kullanım ile birlikte kardiyovasküler risk artışıdır (91). Aromataz inhibitörleri etkileri geçicidir, kesildikten bir süre sonra leiomyomlar eski boyutuna dönmektedir.

Selektif Progesteron Reseptör Modölatörleri: Selektif progesteron reseptör modölatörleri, progesteron reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Dokunun ve hücrenin durumuna göre etkileri agonist, antagonist veya mikst şekilde olabilir. Leiomyom içeren hücre kültürlerinde ulipristal asetat, telapriston asetat ya da asoprisnil etkisinde hücre çoğalmasında azalma ve apoptozda artış görölmüştür. Progesteronun reseptörüne bağlanmasını engel olur ve progesteron reseptörüne bağlanır ve büyüme faktörleri (IGF-1, EGF, TGF- β 3, VEGF-A ve VEGF-B) düzeylerini azaltır, BCL2 ekspresyonunu azaltır ve KLF11 ve PLIN2 ekspresyonunu artırarak ekstraselüler matriks ve proliferasyonunu azaltır, apoptozu artırırlar. Selektif progesteron reseptör modölatörleri, leiomyom hücrelerindeki proliferasyonu ve apoptozu etkilerken normal myometrium hücrelerindeki proliferasyon ve apoptozda bu etkiyi göstermezler. Hipotalamik-hipofizer-ovaryen aksa etki eder. Ovulasyon inhibisyonu yapıp aynı zamanda endometrial progesteron reseptörleri üzerindeki etkisiyle amenoreye neden olurlar. Bazal FSH ve LH düzeyleri değişmediğinden, östradiol düzeyleri fizyolojik midfoliküler düzeylerde (60-150 pg/mL) kalır. Bu durum da östrojen eksikliğine bağlı ortaya çıkan semptomlar izlenmez. Selektif progesteron reseptör modölatörleri içerisinde mifepriston, asoprisnil, ulipristal asetat ve telapriston asetat bulunmaktadır. Mifepristonun 2,5-50 mg arasında farklı dozları denenmiş olup, FDA onayı

bulunmaktadır. Üç aylık tedavi sonrasında leiomyom boyutlarında %57 oranında azalma gözlenmiştir. Mifepriston kullanıldığı zamanlarda %14-28 oranında progesteron reseptör modülatörünün etkisine bağlı olarak endometrial değişiklikler (progesteron receptor modulator-associated endometrial change, PAEC) ve %4 oranında karaciğer enzim değerlerinde artış izlenmektedir (92). Asoprisnil, doza bağımlı olarak kanama miktarında azalma yapan bir selektif progesteron reseptör modülatörüdür. 5, 10 ve 25 mg/gün dozların kullanımında sırasıyla kanama miktarını %28, %64 ve %83 oranında düşmektedir (93).

Ulipristal Asetat: Ulipristal asetat, progesteron reseptör modülatörleri arasında klinik kullanıma girmiş olan ve çalışmaların en yoğun olarak yapıldığı moleküldür. Ulipristal asetatın, sadece kontrasepsiyon için FDA onayı vardır. Ancak Avrupa ülkelerinde ve Kanada'da 5 mg formunun operasyon öncesi leiomyom tedavisinde kullanılabileceği onaylanmıştır (3).

Diğer Tedaviler: Leiomyomların diğer medikal tedavi seçenekleri arasında progestinler, oral kontraseptifler, levonorgestrel salınlı rahim içi araç, danazol ve traneksamik asit yer almaktadır. Yukarıdaki ajanların hepsi, leiomyoma sekonder gelişen kanama düzeylerini azaltır; ancak leiomyom boyutlarına etki etmezler. Her ajanın kendi fizyolojik durumuna göre avantajı ve dezavantajı bulunmaktadır (3).

Tablo 5. Leiomyomların semptomatik tedavisinde kullanılan diğer ajanlar (3)

	Avantaj	Dezavantaj	Kanama Miktarı	Leiomyom Hacmi
Oral Kontraseptifler	Yeni leiomyom oluşumunu azaltabilir	Yan etkileri (venöz tromboemboli, MI, stroke vs.)	Azaltır	Etkisi yok
Progestinler	Oral kullanım	Leiomyom hacmini arttırabilir	Azaltır	Etkisi yok
Levonorgestrel Salınlı RİA	Minimal sistemik etkisi mevcut olup uzun süreli kullanılabilir	Büyük uterus ve kaviteyi bozan leiomyomlarda uygun değil	Azaltır	Etkisi yok
Traneksamik Asit	Oral kullanılabilir. Akut kanama kontrolü sağlar	Leiomyom nekrozuna sekonder ateş ve ağrı yapabilir	Azaltır	Etkisi yok

Bitkisel Tedaviler: Epigallocatechin gallate yeşil çayın içerisinde bulunan bir maddedir. Epigallocatechin gallate maddesi leiomyom hücrelerinin proliferasyonunu engellerken ayrıca apoptoza sebep olmaktadır (94).

Pirfenidon da leiomyom proliferasyonunu, kollajen üretimini ve fibrozis oluşumunu inhibe etmektedir (95).

Bitkisel tedavilerin henüz leiomyom tedavisinde yeri net değildir. Daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4.7.2. Cerrahi Tedaviler

Cerrahi tedavi olarak histerektomi veya myomektomi hastanın yaşı, fertilité isteği, ek patolojilerin bulunması, myomun boyutu ve yerleşim yeri değerlendirilerek planlanır. 35 yaş üzeri olgularda eşlik eden endometrial patolojiyi dışlamak için endometrial küretaj yapılmalıdır (84).

Tablo 6. Leiomyomlarda cerrahi tedavi endikasyonları (84)

Leiomyomlarda cerrahi tedavi endikasyonları
• Medikal tedaviye cevap vermeyen olgular • Hızlı büyüme • Menopozdan sonra büyüme • İnfertilite • Tekrarlayıcı erken düşükler • Ağrı ve basınç semptomlarının varlığı • Üriner sistem semptomları ve obstrüksiyon varlığı • 12-14 haftalık cesamette uterus • Fe eksikliğine yol açan kronik kan kaybı • Köken aldığı bölge bilinmeyen pelvik kitle varlığı

Histerektomi: Semptomatik leiomyomların kesin tedavi yöntemidir. Fertilite istemi olmayan hastalarda tercih edilir. Cerrahın tecrübesine, myomun yerleşim yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak laparatomik, laparoskopik veya vajinal yolla uygulanabilir (96).

Myomektomi: Myomektomi leiomyoma tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir. Fertilite isteği, myoma bağlı infertilite şüphesi, hipermenore ile seyreden submuköz myom, pediküllü subseröz myom varlığı gibi durumlarda myomektomi önerilmektedir (84, 96).

Laparotomi ile myomektomi: Boyutu 7 cm.'in üstünde subserozal veya intramural yerleşimli myom varlığında, Leiomyom sayısı 5'ten fazla olduğu durumlarda ve myomektomi sırasında uterin kavitenin açılma ihtimali olduğundan laparotomi ile açık myomektomi tercih edilebilir (97).

Laparoskopi ile myomektomi: Subserozal veya intramural yerleşimli myomlarda tercih edilebilir. Teknik olarak laparotomiye kıyasla daha zordur. Laparoskopik myomektomi uygulanan hastalarda cerrahi tedavi sonrası oluşan gebeliklerde myometriumun efektif kapatılamamasına bağlı 3. trimesterde uterin

rüptür gelişme riski vardır. Ancak laparotomiye kıyasla daha az adhezyon riski bulunmaktadır ve iyileşme daha hızlı gerçekleşir (98,99).

Histeroskopi ile myomektomi: Tedaviye en iyi yanıt tip 0 pedinküllü submüköz yerleşimli myomlarda alınır. Tip1 submüköz geniş myomlarda histeroskopi ile rezeksiyon süresi uzayabilir ayrıca birden fazla operasyon ihtiyacı gerekebilir. Tip 2 ve 5 cm'den büyük submüköz yerleşimli myomlarda histeroskopi ile rezeksiyon genellikle tercih edilmez. Genellikle myometriumda tam kat skar oluşmadığı için gebelikte rüptür riski daha azdır (96).

2.4.7.3. Diğer Tedaviler

Myom Koagülasyonu (Myolizis): Uterusun korunması istenen durumlarda ve fertilitate istemi olan hastalarda, myomektomi yerine alternatif tedavi olarak tercih edilebilir. Leiomyom kan dolaşımının koagülasyonunu lazer ya da bipolar iğne uçlu elektrotlar kullanılarak yapılabilir. Bunun sonucunda leiomyom boyutunda küçülme meydana gelir (100). Kolay ve hızlı bir cerrahi yöntem olması, kanama kontrolüne ihtiyaç duyulmaması ve iyileşmenin hızlı olması en önemli avantajlarıdır. Ancak uterus boyutlarında küçülmenin geç olması, birden fazla seansa ihtiyaç duyulabilmesi, tekrarlama ihtimalinin olması ve gebelik esnasında rüptür riski olması nedeniyle gebelik planlayan hastalara uygun olmaması ise başlıca dezavantajlarıdır (101).

Uterin Arter Embolizasyonu (UAE): UAE; histerektomi veya myomektomi cerrahi girişimlerini tercih etmeyen ve klinik olarak semptomlara sahip olan hastalarda, önceden başarısız myomektomi geçiren ya da medikal tedavi alan hastalarda uygulanabilen alternatif tedavi yöntemidir. UAE myometrium tabakası ve leiomyomlar üzerinde etkileri farklıdır. İki uterin arterin embolizasyonu myom boyutlarında ciddi azalmaya neden olurken myometriumda herhangi bir etkisi izlenmez. Uterin arterin embolizasyonu etkilerinin myometrium ve myomda farklı olmasının sebebi, myometrium ve leiomyomların vasküler beslenme kaynaklarının farklı olmasıdır. Leiomyomlar hemen her zaman uterin arterden beslenirler bundan dolayı UAE'nu tedavi yöntemi olarak kullanılır. Ayrıca leiomyom bulunduğu durumlarda uterin arterlerin çapı artmaktadır bu durumda embolizasyon yaklaşımına

kolaylık sağlar (102). Mevcut çalışmalar UAE ile hastaların %85-96'sında myoma sekonder gelişen semptomlarda tamamen düzelme olduğunu ve ek olarak cerrahi bir tedaviye gerek kalmadığını kanıtlamışlardır (102,103). Seri pelvik USG muayeneleri ile uterus volümünde rapor edilen azalma %40-50, leiomyom volümündeki azalma ise %44-61'dir (102,103). İşlem sonrası ağır iskemi nedeniyle orta derecede veya şiddetli, kramp benzeri pelvik ağrı olabilir. Hedef organın embolizasyonu sonrası uterus enfeksiyonu, perforasyonu, seksüel disfonksiyon ve ölü leiomyom dokusunun vajinal yolla atılması gibi komplikasyonlar olabilir (102).

2.5. Endometrial Polip

2.5.1. Prevalans

Endometrial polipler (EP'ler), endometrial bezlerin ve stromanın kan damarlarıyla beraber uterus boşluğuna doğru lokalize ekzofitik bifazik büyümeleridir. Kadınların yaklaşık %13-17'sinde görülür. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirler ancak premenopozal dönemde daha sık görülürler (104). Bununla birlikte, en sık görülme yaşı 40 ile 49 yaş arasındadır (105). Boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişmekle birlikte şekil olarak sessil veya saplı olabilirler. Tek veya multiple olabilirler. Uterin kavitenin herhangi bir yerinde gelişebilir, ancak çoğu fundusta, sıklıkla kornea bölgesinde bulunur ve bu bölgede küretajla çıkarılması için belirgin teknik zorluklar yaratır, kendiliğinden regrese olabilirler (105,106). EP'lerin çoğu benignidir, ancak EP zemininde endometrioid tipte atipik hiperplazi veya adenokarsinom oluşabilir (107). EP'ler genellikle asemptomatiktir. Polipin boyutu veya büyüme hızından bağımsız olarak anormal uterin kanamaya sebep olabilirler (106).

2.5.2. Etyopatogenez

Endometrial poliplerin patogenezi net olarak bilinmemektedir (108). Ep'lerin etiyojisi ve patogenezi ile ilgili olarak öne sürülen birkaç teori bulunmaktadır.

Östrojen uyarısıyla ilişkili oldukları düşünülmektedir. Bu durumda polip glandüler hücrelerinde, normal endometriyuma kıyasla ER-alfa olan östrojen reseptörlerinin (Er'ler) artması ve poliplerde progesteron reseptörlerinin (PR'LER) alfa ve beta ekspresyonunun azalması sonucu olabileceği düşünülmektedir (109,110). Endometrial polipler hem ER hem de PR reseptörleri bulundurlar. Her iki reseptörün konsantrasyonunun endometrial poliplerde ki glandüler epitelde normal epitele göre çok daha yüksek olduğu bulunmuştur (105). Endometrial poliplerin stromal hücrelerinde ER ve PR konsantrasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Bu da polipin stromasının endometriyumun geri kalanında görülen desidual değişikliklere ve menstrüel dökülmeye maruz kalmasını önleyebilir (110).

Mitotik aktivite ve apoptoz arasındaki denge, menstrüal siklusta normal endometriyum gelişiminin düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Apoptoz inhibitörü olan Bcl-2 ve mitotik aktivite indeksi ve proliferasyon belirleyicisi olan Ki67 proteininin rolü bildirilmiştir (111).

Taylor ve ark., hem glandüler epitel hem de stromada proliferatif faz poliplerde Bcl-2 ekspresyonunda proliferatif endometriuma göre belirgin bir artış izledi. Ancak sekretuar fazdaki poliplerde bcl-2 artışı izlenmedi (111). Endometrial poliplerde lokalize Bcl-2 ekspresyonu artışı, poliplerin apoptoza uğramamasını ve bu nedenle menstrüal döngü de dökülmemesini açıklayabilir (112). Farklı çalışmalar da aynı şekilde endometrial poliplerde apoptozun azaldığını gözlemlemiştir(105). Menopozdan bağımsız AB DNA fragmentasyon faktörü 40, 45 (DFF40), (DFF45) ve Bcl-2 normalden fazla olan ekspresyonu, endometrial poliplerin patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (113).

Proliferatif fazda Ki67 ekspresyonunun artmış olduğu ve en güçlü ekspresyon glandüler epitelde gözlemlendi. Stromal ekspresyon ise sekretuar fazda daha fazla olup proliferatif fazda endometrial bezlere göre daha düşük bulunmuştur (111). Miranda ve arkadaşları tamoksifen ile tedavi edilen kadınlarda ilaç kullanmayan kadınlara göre Ki67 ekspresyonunun daha yüksek olduğunu göstermiştir (114).

Polip oluşumu için risk faktörleri arasında, endojen östrojen artışı ve eksojen östrojen kullanımı da yer alır. Tamoksifen kullanımı endometrial polip gelişme olasılığını arttırır (115). Tamoksifen uterus üzerinde östrojenik etkilidir ve Tamoksifen

kullananlarda endometrial polip, hiperplazi ve endometrial kanser görülme insidansı daha yüksektir (116). McGurgan ve arkadaşları tamoksifenin poliplerde PR düzeylerini artırdığını, ER düzeylerini ve apoptotik hücre düzeyini azalttığını bildirmişlerdir. Bu durumda, Tamoksifen'in apoptozu inhibe ederek polip büyümesine sebep olduğu düşüncesini desteklemiştir (115,117). Hormon replasman tedavisi (HRT) alan postmenopozal kadınlar da endometrial polip insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun muhtemel sebebi östrojenin endometriumu sürekli uyarması olabilir (118). Obezite, yağdaki androjenleri aromataz (östrojen dönüştürücü enzim) ile östrojene dönüştürüp Bir başka risk faktörü olarak endometriumda lokalize olan kronik inflamasyon olabilir. Mast hücrelerinin sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılayarak inflamasyonu tetiklediği ve kontrol ettiği bilinmektedir. Siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi prostaglandin üretiminde rol alır. Bu enzimin normal endometriumla kıyasla poliplerde daha yüksek bulunmuştur (119). Ayrıca endometrial poliplerde normal endometriumla kıyasla mast hücreleri yedi kat daha fazladır. Bu mast hücrelerinin çoğunda aktiftir (120,121). Mast hücre salgıları anjiyogenezi uyarmabilir, arttırabilir bu durumda kan damarı yoğunluğunda artış olabilir (122). Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) endometrial poliplerde normal endometriumla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu izlendi (105).

Sitogenetik çalışmalar, endometrial poliplerin etyolojisinde kromozomal anomalilerin rol alabileceğini öne sürmüştür. Endometrial polipler, stromal hücrelerdeki kromozomal translokasyonun bir sonucunda oluşur (123). Dal Cin ve arkadaşları 6p21-22, 12q13-15 veya 7q22 bölgelerini içeren üç anormal sitogenetik alt grup tanımlamıştır. Dördüncü bir alt grupta normal bir karyotip olarak gösterilmiştir (124).

2.5.3. Klinik

EP'ler genellikle asemptomatiktir. Polipin boyutu veya büyüme hızından bağımsız olarak anormal uterin kanamaya sebep olabilirler (106). Özellikle, asemptomatik premenopozal dönemdeki kadınlarda bazı polipler, özellikle 1 cm'den küçük boyuttakiler regrese olabilir. Polipler asemptomatik olduğunda

insidental saptanabilir. Endometrial poliplerin en yaygın semptomu anormal uterin kanamadır. Hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınların yaklaşık %68'inde görülür (125). En sık olarak menoraji, düzensiz adet kanaması, postkoital kanama veya intermenstrüel kanama şeklinde görülürler (125). Kanama, stromal konjesyona bağlı venöz staz ve nekroz sonucu olabilir (126). Anormal uterin kanamanın yaşla birlikte daha sık rastlandığı ve premenopozal kadınlarda, postmenopozal kadınlara göre %6 daha az görülmektedir (127).

Endometrial polipler infertilite ile de bağlantılı bulunmuştur. Primer infertilitede insidansı %3,8–38,5 olup sekonder infertilitede ise %1,8–17'dir. Bazı hipotezler öne sürülmesine rağmen, aradaki ilişki net aydınlatılamamıştır (128). Endometrial poliplerin infertiliteye neden olmasının ilk yolu mekanik olarak obstrüksiyon yapmasıdır. Servikal kanalda engel oluşturarak ya da fallop tüpüne girerek sperm taşınmasını engelleyebilir. Ayrıca polipin yüzey alanı genişliğine bağlı olarak endometriumda yer kaplayıp, embriyonun implantasyonunu da önleyebilir (125). Polipektomi uygulanan infertil hastalarda tedavi sonrası gebelik oranının arttığı gözlenmiştir (129). İn Vitro fertilizasyon (IVF) hastalarından oluşan bir çalışmada ise IVF öncesi polipektomi uygulamanın gebe kalma ihtimalini arttırmaktadır. Polipektomi sonrası gebeliğin tedavi sırasında sıklıkla spontan gerçekleştiği saptanmıştır (130).

İnfertiliteye sebep olmasının ikinci yolu biyokimyasal etkilere bağlıdır. Normal endometriumla kıyasla poliplerde matriks metalloproteinazları (MMP'ler) ve interferon gama ve glikodelin gibi sitokinlerin seviyeleri fazla iken, plasenta proteini 14, normal endometrium ile karşılaştırıldığında poliplerde daha düşük seviyelerdedir (131). Poliplerdeki MMP artışı, embriyo implantasyonunu inhibe eder (132). İnterferon gama, sperm üzerinde toksik etkilere sahipken embriyonik gelişim üzerinde de inhibe edicidir. Glycodelin'in sperm-oosit etkileşimini engellediği görülmektedir (133).

2.5.4. Endometrial Polip-Malignite İlişkisi

Poliplerin %1'lik kısmı, hiperplastik olabilir veya malign transformasyon gösterebilir (134). En sık görülen malign tümörleri tipleri endometrioid ve seröz

adenokarsinomdur. Prognoz değişken olup önceden var olan hiperplazi ile ilişkili endometrioid adenokarsinom için genellikle evreye bağlı olur. Postmenopozal hastalarda inaktif endometriumda ortaya çıkan seröz adenokarsinomlar ise endometrioid adenokarsinomlardan farklı olarak, ileri evre olmamasına rağmen oldukça agresif davranabilir.

Poliplerde malign transformasyon riski: semptomlar, yaşı, obezite, hipertansiyon, polip boyutu, Tamoksifen ve hormon replasman tedavisine (HRT) bağlıdır. Endometrial polipli kadınlarda anormal uterin kanama olması da, postmenopozal durumda, malignite riskini arttırabilir (135). Malign transformasyon riski yaşı artışı ile de koreledir (136). Bir başka risk faktörü de obezitedir. Hipertansiyon ise risk faktörü olmaktan çok bir korelasyon gösterebilen bir risk faktörüdür, çünkü hipertansiyon hastalarının büyük kısmının vücut kitle indeksi (VKİ) yüksektir (137). Ayrıca malignite riski polip boyutu ilgili olabilir ve 15 mm'nin üzerindeki riskinin daha çok olduğu düşünülür. Ancak bu hala tartışmalıdır (105). Tamoksifen, malign transformasyon da rol oynamıştır. Yapılan çalışmalar Tamoksifen kullanan kadınların endometrial poliplerinde malign transformasyonu, K-RAS'ın 12 kodonunun (Kirsten Rat Sarcoma viral onco gen homologu) mutasyonlarından kaynaklandığını göstermiştir. HRT de endometrial poliplerde malignleşme ile ilişkilidir. Bunun nedeni uterus üzerindeki östrojenik etki olduğu düşünülüyor (105). Endometrial poliplerdeki malign transformasyon nedeninin genellikle COX-2 enzimine bağlı olduğu düşünülmektedir. COX-2'nin miktarı, tüm vakalarda tümör hücrelerinin sitoplazmasında normalden yüksek olduğu tespit edilmiştir (134).

2.5.5. Tanı

2.5.5.1. Görüntüleme Yöntemleri

Transvajinal Ultrasonografi: Transvajinal ultrasonografi (TVUS)'de, endometrial polip tipik görüntüsü uterus kavitesinde düzgün konturlu olan hiperekoik lezyon olarak görünür. İnce bir hiperekoik halo ile çevrilidir (138). Polip içerisinde sıvı dolu kistik dilate bezlere karşılık gelen boşluklar şeklinde izlenebilir. Ayrıca polip,

endometrial kavitede endometrial kalınlaşma ya da lokal kitle olarak gözlenebilir (125). Bu tür bulgular poliplere spesifik değildir ve submukozal leiomyomlarda, diğer endometrial anormalliklerde aynı görüntüler izlenebilir (139). Endometrial polip tanısında TVUS en iyi premenopozal kadınlarda, yalancı pozitif ve negatiflik durumunu en düşük seviyelere indirmek için endometriumun en ince olduğu siklusun 10. gününden önce yapılmalıdır (140). Menorajinin sebeplerini araştıran prospektif bir çalışmada, endometrial poliplerin tanısı için TVUS'un duyarlılığı, özgüllüğü, %86, %94 olarak saptanmıştır (141).

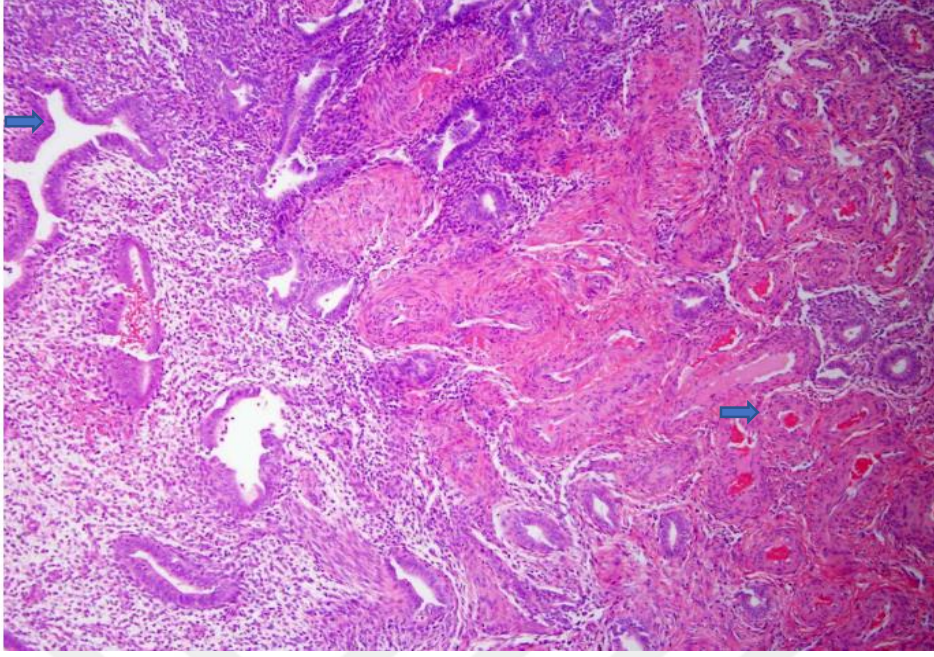
Salin İnfüzyon Sonografisi: Salin infüzyon sonografisi (SIS) veya Sonohisterografi (SHG) endometrial poliplerin tanısında altın standarttır. Endometrial poliplerin boyutunu, konumunu ve diğer özelliklerini görüntülemeyi sağlayan endometrial kavitenin kontrastını artırır (142). SIS veya jel yerleştirme sonografisi (GIS) kullanılarak intrauterin kaviteye kontrast eklenmesi, tek başına TVUS'ye karşılaştırıldığında tanı doğruluğunu arttırabilir. SIS ile verilen sıvı, endometrial kavite içerisinde kontrastlanmayı arttırarak polip tabanını ya da sapının tanımlanmasını sağlar ve TVUS tarafından gözden kaçırılmış olabilecek daha küçük poliplerin tanı almasını sağlar. SIS'in aksine, uterin poliplerin tanıdaki yerinde GIS'in doğruluğu konusunda şu anda yeterli veri yoktur (143). SIS ile histeroskopi kıyaslandığında, SIS'in duyarlılığı %58-100, özgüllüğü %35-100 dür (144). Sistemik incelemelerde endometrial poliplerin tanısında SIS'in doğruluğunun, submüköz leiomyom gibi diğer uterin kavite anormalliklerinin tanısına kıyasla daha düşük olduğunu bulmuştur (145).

SIS ile adneks ve myometriyumla beraber uterus boşluğu ve tubal açıklıkta dahil başka pelvik yapıların değerlendirilmesinde de yararlıdır. Bu nedenle özellikle hastanın ameliyat öncesi değerlendirilmesinde hastaya en faydalı prosedüre karar vermek için TVUS'ye ek olarak yarar sağlar. SIS ve GIS'in ana dezavantajı, tek başına TVUS ile karşılaştırıldığında gereken operatör eğitimi seviyesinin artması ve ayrıca muayene daha uzun sürdüğü için hastanın daha çok rahatsızlık duymasıdır (146). 3D Ultrasonografi (USG) endometriumun değerlendirilmesinde kullanılmıştır, ancak 2D TVUS'ye göre tanıda sınırlı farklılık göstermiştir. Bu durum intrauterin kontrast kullanılmasıyla biraz düzelmiştir (147). Yapılan bir çalışmada ise, histeroskopi ve biyopsiye karşılaştırıldığında % 100 duyarlılık, % 99 özgüllük ile uterus poliplerinin teşhisinde 3D USG'nin kullanımının doğruluğunu göstermişlerdir (146).

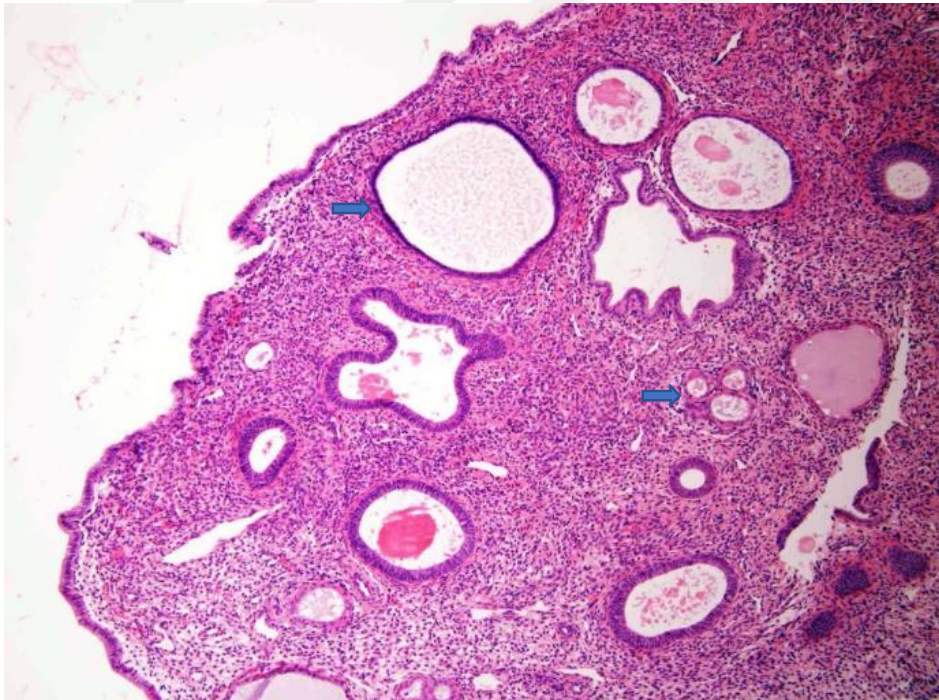
Histeroskopi: Histeroskopi, klinisyenin doğrudan endometriyumu görüntülemesine ve aynı anda histolojik tanı için polipleri çıkarılması avantajına sahiptir. Bu durumda hastaya tedavi için ikinci bir işlem uygulamaya gerek kalmaz. Aynı zamanda, submüköz leiomyomlar gibi diğer endometrial patolojilerinde tanı alması avantajı sağlar. Histeroskopi ile genellikle komplikasyon oranı düşüktür. Ancak 1000 kadından 2'sinde ciddi komplikasyon riski ile tek başına USG kullanımına göre artmıştır (146). Histeroskopi endometrial poliplerin tanısında doğruluk oranı oldukça yüksektir. Ancak test polipin boyutunun ve özelliklerinin öznel bir değerlendirmesini içerdiği için polip benign görünümlü de olsa ya da semptomlara yol açmasa bile biyopsi yapılmalıdır (148).

2.5.5.2. Histolojik Tanı

Endometrial polipler, klinisyen tarafından histeroskopik olarak teşhis edilebilir. Ancak patolog tarafından mikroskopik olarak tanı konfigürasyonu sağlanmalıdır. Düşük objektif kullanılan bir mikroskopik inceleme altında polipin olduğuna dair ilk şüphe uyandıran bulgu, genellikle normal endometriumdan morfolojik olarak farklı olan bir fragmanlar karışımı olmasıdır. Çevre endometrium ile kıyaslandığında polip stroması yoğun fibröz dokudan oluşur. Endometrial bezin uzun ekseninin polip için spesifik olan yüzey epiteline paralel düzenlenmesi, glandüler yapısal anomaliler ve sıklıkla kistik dilate bezler, aralarındaki mesafe daralmış olması ve normalden farklı şekildedir. Stromada kalın duvarlı kan damarlar mevcut olur (104,149) (Resim 2,3). Endometrial poliplerde proliferatif aktivite, çevre endometriumda aktif olmadığında bile görülür (150). Endometrial poliplerin büyük bir kısmı, hormon uyarılarına yanıt vermeyen olgunlaşmamış endometriumdan oluşur. Bu endometrial polipler, menstrüal siklusun tüm evreleri boyunca kistik hiperplazi görünümündedir. Menstrüal siklus sırasında dökülmezler (105,151).



Resim 2. Endometrial polipte düzensiz dilate endometrial bezlere bitişik kalın duvarlı kan damarları (152)



Resim 3. Kalın duvarlı kan damarlarına sahip fibrotik bir stromada kistik genişlemiş glandların polipoid parçaları (152)

2.5.6. Tedavi

Malign transformasyon ihtimali düşük olmasına rağmen, endometrial polipler tespit edildiğinde çıkarılmalıdır. Eksizyon ile anormal uterin kanamanın hem tedavisine hemde histolojik tanı almasını sağlar. Ayrıca, postmenopozal kadınlarda endometrial poliplerin semptomatik olduklarında malign olma ihtimali daha fazladır (153). Endometrial poliplerin yönetimi semptomlara, malignite riskine ve infertilite sorunlarına göre değişir. Başlıca Konservatif cerrahi, radikal cerrahi ve konservatif cerrahi dışı tedavi olarak 3 gruba ayrılabilir (105).

2.5.6.1. Konservatif Tedavi

Poliplerin büyük çoğunluğu benign olduğu göz önüne alındığında, müdahale edilmeden takip etme seçeneği düşünülebilir. Poliplerin yaklaşık %25'inde regrese olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Daha küçük boyuttaki poliplerin 10 mm boyutlarındaki poliplere göre kendiliğinden regrese olasılığı daha fazladır. Asemptomatik postmenopozal poliplerin malign olma olasılığı düşüktür ve gözlem bu hastalar içinde bir seçenektir (144).

2.5.6.2. Medikal Tedavi

Medikal tedavinin poliplerde yeri sınırlıdır. Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRHa) histeroskopik rezeksiyondan yapılmadan yardımcı tedavi olarak denenebilir (154). Bu durumda ilaç maliyetleri ya da ilacın yan etkileri göz önünde bulundurup ve tek başına eksizyonel cerrahiyle kıyaslanmalıdır. Bu durumda GnRHa kullanımını destekleyecek hiçbir veri yoktur. Bazı hormon türlerinin kullanımı ise polip oluşumunu engelleyici olabilir (155). Tamoksifen kullanan kadınlarda levonorgestrel salgılayan intrauterin araç kullanımının poliplerin görülme sıklığını azalttığı düşünülmektedir. Ancak, poliplerin tedavisinde kullanımı şu anda sınırlı veriye sahiptir (156).

2.5.6.3. Cerrahi Konservatif Tedavi

Endometrial polipler için genel tedavi kör dilatasyon ve küretajdır (D&C)(157). D&C ile poliplerin sadece %8'ini çıkarabildiği ancak forseps eklendiğinde tam eksizyonun %41'e kadar çıktığı gösterilmiştir (144). Yapılan son çalışmalar, histeroskopin poliplerin tam eksizyonunu sağlamada D&C'den daha güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (158). Histeroskopi, uterin kavitenin tamamını doğrudan görüntülenmesine izin verir. Kör tekniklerle gözden kaçan alanlardan biyopsi yapılmasını sağlar (159). Bu nedenlerle histeroskopi, poliplerin tedavisinde altın standart olmuştur (157).

2.5.6.4. Histeroskopik Polipektomi

Histeroskopik polipektomi (HP), hem tanısal hem de tedavi yöntemi olduğu için hem etkili hem güvenlidir. Lokal anestezi kontrolünde ya da anestezi olmadan ayaktan uygulanan HP, uterin kanamanın düzelmesi, işlemin uygulanabilirliği ve kabul edilebilirliği sonuçlarında genel anestezi altında müdahale edilen hasta polipektomisinden daha düşük seviyelerde bulunmuştur (160). Genel anestezi olmadan ayakta rezeksiyon yapılabilir. Bu durumun uygulanabilirliği servikal dilatasyon gereğini ortadan kaldıran küçük çapta aletler sayesinde gerçekleştiriliyor. Anestezi uygulanmadan gerçekleştirilen histeroskopi, genel anestezi altında yatan hasta histeroskopisinden daha uygun maliyetlidir ve iyileşme daha hızlı olur (153,161). Bu nedenlerle, doğrudan görüntüleme ile ayaktan hasta HP, endometrial polipektomi için en uygun tedavi yöntemidir (157).

2.5.6.5. Radikal Cerrahi

Anormal uterin kanama tedavisinde %100 başarı sağlar. Nüksü riski yoktur, ancak minimal invaziv cerrahi çağında bu yöntem polip tedavisi için agresif bir yaklaşım olarak kabul edilir (162). Ayrıca, önemli oranda daha fazla maliyet ve

morbidite ihtimali olan bu büyük cerrahi prosedür, mantıklı bir şekilde ve sadece hastayla etkileri hakkında bilgi verilip tartışıldıktan sonra kullanılmalıdır. Konservatif ve radikal tedaviler için karşılaştırmalı veri henüz bulunmamaktadır (144).

2.6. Dönüştürücü Büyüme Faktörü B(TGF β)

Sitokinler, bağışıklık sistemi tarafından üretilirler. Ağırlıklı olarak parakrin/otokrin tarzda hareket eden düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (163). Sitokinler anjiyogenezi düzenler ve hücre dışı matrisi (ECM) şekillendirir ve uterin fibrinoidlerin hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını etkiler (41,42). Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), myometriyumla ilişkili en önemli sitokinlerden biridir. Çoğu insan hücre tipinde proliferasyonu ve farklılaşmayı kontrol eder ve miyokardit, nefropati, bağırsak iltihabı hastalıkları vb. gibi anormal veya kontrolsüz fibröz ile bağlantılı hastalıklarda etkisi olduğu bilinmektedir (5). Diğer tüm salgılanan proteinlere benzer şekilde, TGF- β , çoğu hücrenin endoplazmik retikulumuna bağlı ribozomlar tarafından sentezlenir; burada kısa N-terminal sinyal peptidinin çıkarılması, endoplazmik retikulumdan Golgi aparatına taşınırken sonraki biyosentetik aşamalarda protein katlanmasına, glikozilasyonuna ve işlenmesine izin verir (164).

İnaktif pro-peptid olarak sentezlenen TGF β , LTB β (latent TGF β -bağlayan proteinler) ile kompleks oluşturarak latent (inaktif) TGF β şeklinde salgılanır. Pro-peptidin N-terminalinde "latency associated protein" (LAP) şeklinde bilinen bir dizi bulunur. Latent TGF β 'nin içerisinde LTBP ve LAP proteinlerinin serin proteazlar aracılığıyla uzaklaştırılması ile aktif TGF β oluşur (165,166).

TGF- β , transmembran reseptörleri, TGF- β R-I ve TGF- β R-II için kendi yollarına sahip olan üç izoformdan (TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3) oluşan bir polipeptittir (Şekil 6) (5).

Endoglin ve betaglican olarak isimlendirilen TGF β tip III reseptörleri (T β RIII) TGF β 'nin diğer reseptörlerine bağlanmasına kolaylık sağlar (167). TGF- β 'lerin kendileri (TGF- β 1, - β 2, - β 3), tüm hücre tiplerinde eksprese edilen iki farklı protein, TGF- β tip II reseptörü (TGF β RII) ve TGF- β tip I reseptöründen oluşan spesifik bir

reseptör kompleksi yoluyla sinyal verir (168). Ortaya çıkan ligand/reseptör kompleksi içerisinde ikişer T β RI ve T β RII içeren bir heterotetramerdir. T β RI ve T β RII reseptörleri serin/treonin kinaz özelliklerini gösterirler. Tip II reseptörüne bağlanan TGF β 'nin, bu reseptörün kinaz aktivitesini göstermesine ve tip I reseptörün de bulunan GS (glisin, serin) bölgesinin fosforilasyonuna sebep olmaktadır. Bu yol ile aktif forma dönüşen T β RI sitozolde bulunan SMAD proteinleri fosforiller (167).

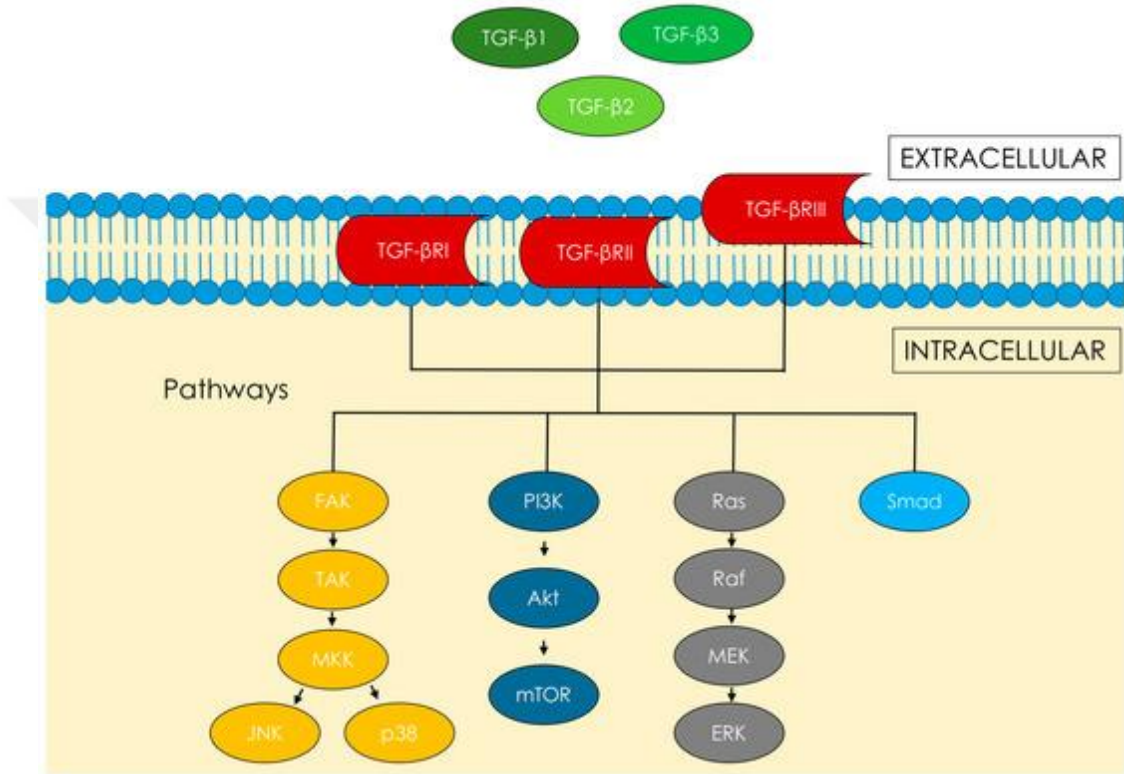
Sinyal molekülünün tipII reseptöre bağlanması ile tipI reseptörünü fosforiller ve bu şekilde sinyal kaskatında TGF β 'ya özgü SMAD (SMAD 2 ve 3) proteinleri fosforillenir ve aktifleşir (169).

Bilinen 8 alt tipte SMAD proteini vardır. RSMAD olarak bilinen SMAD 2 ve 3 TGF β yolağında yer alırken SMAD1, 5 ve 8 ise BMP ("bone morphogenic protein") ve AMH ("antimüllerian hormone") sinyalizasyonda görev almaktadır. Ligand/reseptör kompleksleri aracılığıyla fosforillenerek aktif forma dönüşürler. SMAD4 (ko-SMAD) ligand/reseptör kompleksi ile değil farklı olarak RSMAD proteinlerinin uyarılması ile fosforile hale gelmektedir. SMAD6 ve SMAD7 ise SMAD-reseptör veya SMAD-SMAD etkileşimlerini engelleyerek TGF β sinyalizasyonunda inhibisyon yaparak etki eder (170).

Smad proteininin C-terminalindeki MH2 bölgesi SMAD reseptör, SMAD-SMAD ve SMAD-transkripsiyon faktör bağlanmalarının olduğu bölgedir(170). MH2 bölgesinde aktif TGF β RI ile fosforile edilen Ser-X-Ser aminoasit dizisi yer almaktadır. Ser-X-Ser motifin fosforilasyonu sonucu RSmadlar SMAD4'ün MH2 alanına bağlanırlar. RSMAD/SMAD4 kompleksin oluşur. Ve bunun sonucunda TGF β sinyalizasyonunun sitoplazmik kolu biter. Sonrasında kompleksin nükleusa iletilmesi ile TGF β yolun nükleer kolu başlatılır. RSMAD/SMAD4 kompleksi nükleoporinler desteği ile sitozolden nükleusa iletilir. Nükleusta RSMAD/SMAD4 kompleksi 300400'e kadar genin promotör bölgesine bağlanır ve transkripsiyonu düzenler (171, 172). TGF β -SMAD yolağının durdurulmasında 2 seçenek vardır; defosforilasyon ya da ubiquitinizasyon. TGF β reseptörlerinden ayrılması sonucunda RSmad proteinleri hemen defosforile olarak inaktif hale geçer. Sonrasında sitozole iletilir. İkinci bir yol olarak, ubiquitin ligaz enzimin etkisi ile RSmad proteinlerinin bağlanma alanına ubiquitin bağlanması sonucu, bağlı RSmadlar ise proteozomal yıkıma uğrarlar.

RSamlara ubiquitin bağlanması sonucu TGFβ'ya olan hücresel yanıtın derecesi ve süresi kontrol edilir (173).

Aynı zamanda SMAD bağımsız yolakta, p38 mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (Erk) ve stresle aktive olan protein kinaz/c-Jun NH2 terminal kinaz (SPK/JNK) gibi yolaklarda TGFβ ile aktive edilebilir (174).



Şekil 3. TGF-β izoformları, TGF-β reseptörleri; TGF-β hücre içi sinyal yolları

TGF-β: dönüştürücü büyüme faktörü β; FAK: fokal adezyon kinazı; TAK: TGF-p-aktifleştirilmiş kinaz; MKK: Mitojenle aktive olan protein kinaz kinaz; JNK: c-Jun N-terminal kinazı; p38: p38 mitojenle aktive olan protein kinazlar; PI3K: Fosfoinositid 3-kinaz; Akt: Protein kinaz B; mTOR: rapamisin mekanik hedefi; Ras: Ras proteini; Raf: Raf proteini; MEK: MAPK/ERK kinazı; ERK: Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar; Smad: Smad proteini (5)

TGF-β'nın çok geniş spektrumda hücre tipleri üzerinde düzenleyici etkileri bilinmektedir. Hücre replikasyonu ve diferansiasyonunu, kemik oluşumunu, anjiyogenezi, hematopoezi, hücre döngüsü ilerlemesini ve hücresel göçü düzenler. Bu süreçlerin hepsi doku gelişiminde önemlidir. Ayrıca bir dizi başka intrasellüler

anahtarı da düzenler. Hücresel replikasyonun uyarıcısı olan TGF- β aynı zamanda inhibitör rolü de bulunmaktadır. Beraberinde hücre dışı matriksin üretimini kontrol eder. TGF- β rolleri arasında kollajenlerin, fibronektin, proteoglikanlar, tenasinler, trombopondin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve metalloproteaz-1 doku inhibitörü (TIMP-1) sentezini uyarmakta bulunmaktadır. TGF- β , mezenkimal kök hücrelerini stimüle eder. Epitelyal proliferasyonu (anti-mitojenik) inhibe eder. Apoptozu indükler ve hücre dışı matriks birikimine ve yeniden şekillenmesine aracılık ederek morfogenezi kontrol altında tutar. TGF- β nın bir başka rolü ise bir nöroproteksiyon proteini olarak görev yapmasıdır. Kültürlerde ki astrositlerde ve yenidoğan beyinde Sinir büyüme faktörünün sentezini uyarır ve kültürde izole edilmiş nöronların bozulmasını ve ölümünü engeller (175).

TGF- β 1'in fibrotik süreçlerde, proliferasyon düzenlenmesinde ve fibroblast fenotipinin değişmesinde görev aldığı kabul edilmektedir, bu durumda leiomyom ve polip gelişimine yol açarak hem myometriumu hem de endometriyumunu etkilediği düşünülmektedir (4). Uterus leiomyom gelişimi TGF- β ile çevresel östrojen etkileşimlerini değiştirerek doğrudan veya ikincil olarak etkilenir (46). Bu sitokinin, leiomyomlarda eksprese edilen ana alt tipi olarak TGF- β 3 olduğu düşünülmektedir (43). Ayrıca, TGF- β 1, endometrial poliplerde normal endometriumdan daha yüksek oranda eksprese edildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (105). Adenomyozis tanısı alan hastalarda, endometrial stromal hücrelerde eksprese edilen TGF- β 1'in endometrial fibroblastları etkileyerek kollajen üretiminin artışına sebep olduğu da kabul edilmektedir (176).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2015 ile 2022 tarihleri arasında histerektomi yapılan hastaları kapsayan vakaların retrospektif olarak belirlendiği patoloji preparatlarının tekrardan boyanarak incelendiği bir çalışmadır. Çalışmanın etik kurul onayı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.11.2021 tarih ve 2021/16 protokol karar numarası ile alınmıştır.

3.2. Olgu Seçimi

Çalışmamız retrospektif vaka kontrol tipi bir çalışmadır. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi veri sisteminden 2015-2022 tarihleri arasında reproduktif çağıdaki (18-54 yaş) histerektomi yapılan hastalar patoloji raporları ile tarandı. Bu hastalardan “Endometrial polip” tanısı almış 30 vaka, “Uterin leiomyom” tanısı almış 30 vaka ve 30 normal endometrium myometrium dokusu içeren kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar ile ilgili klinik bilgiler (yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, gravida, parite sayısı, anormal uterus kanama varlığı, karın ve kasık ağrısı varlığı) Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'nden temin edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların, ayrıntılı medikal, cerrahi, obstetrik ve jinekolojik öyküleri gözden geçirildi. Kayıtlarda yer alan; boy, kilo ölçümleri alınarak, VKİ standart formül olan vücut ağırlığı (kg)/boyun karesi (m²) olarak hesaplandı.

3.3. Hematoksilen& Eozin Boyalı Kesitlerin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen biyopsi materyallerinin, Hematoksilen& eozin (H& E) boyalı kesitlerin tamamı yeniden değerlendirildi. Seçilen %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş parafin, immünohistokimyasal çalışma için epiglass kaplı lamlara 3-4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Bu kesitlere aşağıda tariflenen şekilde immünohistokimyasal olarak TGF- β 1 antikoru uygulandı. Normal myometrium ve leiomyom doku grubu, normal endometrium ve endometrial polip doku grupları arasında immünohistokimyasal bulgular karşılaştırıldı ayrıca klinik parametreler kontrol grubu, leiomyom grubu ve endometrial polip grubu hastalar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.4. İmmünohistokimyasal Yöntem

Histopatolojik değerlendirmesi yapılarak çalışmaya alınan leiomyom, polip olguları ve kontrol grubu olguları Olympus BX50 marka ışık mikroskopunda incelenerek belirlendi. İmmünohistokimyasal uygulamalar için olgulara ait parafin bloklardan 3-4 mikron kalınlıkta rotary mikrotom cihazında kesitler alındı. İmmünohistokimyasal olarak boyanan lamalar, parlak alan ışık mikroskopunda (Olympus BX50) iki araştırmacı tarafından aynı anda kör olarak incelendi. İmmünohistokimyasal boyama aşamaları:

1. Hazırlanan kesitler, 60 derecelik etüvde 60 dakika bekletildikten sonra ksilolde deparafinize, alkolde rehidrate ve distile suda hidrate edildi.
2. Antijenin geri kazanılması için “antigen retrieval” işlemi uygulandı.
3. TGF- β 1 boyaması için ise 10mM ve pH:6,0 olarak hazırlanan sitrat tamponları kullanıldı.
4. Kesitler sıvı seviyesi lamaları örtecek şekilde hazırlanan tampon solüsyonlara yerleştirilip (DAKO, PT link, Denmark) cihazında 20 dakika kaynatıldı.
5. Solüsyonların soğuması için oda sıcaklığında 20 dakika beklendikten sonra kesitler fosfatlanmış tamponlu tuz solüsyonunda (phosphate buffer salina-PBS) yıkandı.

6. Kesitler sırasıyla 10'ar dakika %3'lük H₂O₂ solüsyonu ve protein blok solüsyonu (Super Block, SensiTek HRP Anti-Polyvalent Lab Pack, Scytek Laboratories, Logan, Utah, USA) ile inkübe edildi.
7. Primer antikör olarak TGF- β 1 antikoru (polyclonal rabbit, dilüsyon oranı 1:100, Abcam), oda ısısında 20 dakika uygulandı.
8. PBS ile yıkama sonrasında kesitlere 20 dakika biyotinlenmiş sekonder antikörler (Anti-Polyvalent Biotinylated Antibody, SensiTek HRP Anti-Polyvalent Lab Pack, Scytek Laboratories, Logan, Utah, USA) uygulandı.
9. Kesitlere streptavidin-konjuge peroksidaz solüsyonu (SensiTek HRP, SensiTek HRP Anti-Polyvalent Lab Pack, Scytek Laboratories, Logan, Utah, USA) damlatılarak 20 dakika bekletildi.
10. Görüntüleme için kesitler 5 dakika boyunca diaminobenzidine (Scytek Dab Chromogen/Substrate Kit) ile muamele edilmiştir ve distile su ile yıkandı.
11. Hematoksilen ile 5 dakika zıt boyama yapıp alkol, ksilen aşamalarından geçirilerek kapama işlemi gerçekleştirildi.

3.5. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

3.5.1. TGF- β 1 Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi

TGF- β 1 antikoru ile endometrial polip, leiomyom ve normal endometrial ve myometrial dokusundaki hücrelerin boyanma yoğunluğu ve hücrelerinin boyanma yüzdesi araştırıldı. Boyanma yoğunluğu ve yüzdesi bakımından normal endometrium dokusu ile endometrial polip ve normal myometrium ile leiomyom dokuları karşılaştırıldı.

Hücrelerin sitoplazmik boyanma yoğunluğuna göre hücreler 4 skor ile değerlendirildi.

Grade0: Boyanma izlenmedi

Grade1: Hafif derecede boyanma

Grade2: Orta derecede boyanma

Grade3: Kuvvetli derecede boyanma

Boyanma yüzdesine göre pozitif hücre yüzdesi ise aşağıdaki gibi derecelendirildi:

Grade 0: $\leq\%1$

Grade 1: $\%1-\%10$

Grade 2: $\%11-\%25$

Grade 3: $\%26-\%50$

Grade 4: $\%51-\%75$

Grade 5: $> \%75$

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 ve MedCalc 20.110 programları ile analiz edildi. Numerik veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık); kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Numerik veriler için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında ANOVA ve t-testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare ve Fischer's Exact testleri kullanıldı. Normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ile gerçekleştirildi. Tüm hipotezler iki yönlü olarak kuruldu ve p değeri 0,05 altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran reproduktif çağda histerektomi yapılan hastaları kapsayıp vakaların retrospektif olarak belirlendiği patoloji preparatlarının tekrardan boyanarak incelendiği bir çalışma olup toplam 90 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmış olup, 30 leiomyom tanısı almış, 30 endometrial polip tanısı almış ve 30 normal endometrium ve myometrium dokusuna sahip kontrol grubu olgularını içermektedir.

Toplam 90 örneğin incelendiği çalışmada örneklerin ortalama yaşı $45,03 \pm 5,23$ yıl olarak saptandı. Grupların ortalama yaşları incelendiğinde; leiomyom grubu yaş ortalaması $44,9 \pm 5,06$, endometrial polip grubu yaş ortalaması $45,2 \pm 4,36$ ve kontrol grubunda yaş ortalaması $45,0 \pm 6,26$ yıl olup aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,975$). Hastaların yaş dağılımları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Leiomyom, endometrial polip ve kontrol gruplarının yaş dağılımı

Yaş	Leiomyom (n=30)	Endometrial Polip (n=30)	Kontrol (n=30)
Ortalama $\pm$ SD	$44,9 \pm 5,06$	$45,2 \pm 4,36$	$45,0 \pm 6,26$
Minimum	31	35	23
Maksimum	54	54	54
p*	0,975		

n:Sayı, SD: Standart sapma, *One Way Anova testi

Çalışmaya dahil edilen grupların gravida ve parite değerleri incelendiğinde; leiomyom grubunda gravida ortalaması $3,1 \pm 2,09$ iken parite ortalaması $2,63 \pm 1,62$, endometrial polip grubunda gravida ortalaması $4,0 \pm 1,91$ iken parite ortalaması $3,53 \pm 1,77$ olarak saptandı. Kontrol grubunda gravida ortalaması $3,46 \pm 2,27$ iken parite ortalaması $2,73 \pm 1,38$ olarak bulundu. Gravida ve parite değerleri karşılaştırıldığında

üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Gravite $p=0,252$, parite $p=0,064$). Grupların gravida ve parite sayıları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Leiomyom, endometrial polip ve kontrol gruplarının gravida ve parite durumları

	Gravida			Parite		
	Leiomyom (n=30)	Endometrial Polip (n=30)	Kontrol (n=30)	Leiomyom (n=30)	Endometrial Polip (n=30)	Kontrol (n=30)
Ort.±SD	3,1±2,09	4,0±1,91	3,46± 2,27	2,63±1,62	3,53±1,77	2,73±1,38
Min.	0	0	0	0	0	0
Maks.	8	8	12	5	8	5
p*	0,252			0,064		

n:Sayı, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, *One Way Anova testi

Endometrial polip, leiomyom ve kontrol grupları arasında VKİ değerleri karşılaştırıldı. Endometrial polip grubunda VKİ ortalaması $28,17\pm3,36$, leiomyom grubunda VKİ ortalaması $27,0\pm3,96$ ve kontrol grubunda VKİ ortalaması $27,63\pm3,44$ olarak bulundu. Gruplar arasında VKİ açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,457$, Tablo 9).

Tablo 9. Leiomyom, Endometrial polip ve kontrol grubu VKİ karşılaştırması

VKİ	Leiomyom (n=30)	Endometrial Polip (n=30)	Kontrol (n=30)
Ortalama±SD	28,17±3,36	27,0±3,96	27,63±3,44
Minimum	21	17	21
Maksimum	36	33	36
p*	0,457		

n:Sayı, SD: Standart sapma, *One Way Anova testi

Endometrial polip, leiomyom, kontrol grupları sigara kullanımı açısından karşılaştırıldı. Leiomyom hastalarının 26'sında sigara kullanımı yok iken, 4'ünde sigara kullanımı vardı. Endometrial polip hastalarının 26'sında sigara kullanımı yok iken, 4'ünde sigara kullanımı vardı. Kontrol grubu hastalarının 27'sinde sigara kullanımı yok iken 3'ünde sigara kullanımı vardı. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,687$, Tablo 10).

Tablo 10. Leiomyom, Endometrial polip ve kontrol grubunda sigara kullanımı

Sigara Kullanımı	Leiomyom (n=30)	Endometrial Polip (n=30)	Kontrol (n=30)	p*
Var	4	4	3	0,687
Yok	26	26	27	0,687
Toplam	30	30	30	

n:Sayı, * Ki-kare testi

Çalışmaya dahil edilen endometrial polip, leiomyom ve kontrol grup olgularının ameliyat öncesi anamnezinde karın ve kasık ağrısı verileri Tablo 11'de verilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,754$).

Tablo 11. Leiomyom, Polip ve kontrol grubu hastalarında kasık-karın ağrısı dağılımı

Kasık-Karın Ağrısı	Leiomyom (n=30)	Endometrial Polip (n=30)	Kontrol (n=30)	p*
Var	4	4	3	0,754
Yok	26	26	27	>0,999
Toplam	30	30	30	

n:Sayı, * Ki-kare testi

Çalışmaya dahil edilen endometrial polip, leiomyom ve kontrol grup olgularının ameliyat öncesi anamnezinde anormal uterin kanama verileri Tablo 12'de verilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,070$).

Tablo 12. Leiomyom, Polip ve kontrol grubu hastalarında anormal uterin kanama dağılımı

Uterin Kanama	Leiomyom (n=30)	Endometrial Polip (n=30)	Kontrol (n=30)	p*
Var	18	19	11	0,070
Yok	12	11	19	0,038
Toplam	30	30	30	

n:Sayı, * Ki-kare testi

Normal endometriuma sahip kontrol grubu kendi içinde fazlara göre boyama yüzdeleri karşılaştırıldı. Düzensiz proliferatif fazda boyanma yüzdesi ortalama $3,5 \pm 7,472$ iken proliferatif faz boyanma yüzdesi ortalama $0,45 \pm 1,50$, sekretuar faz boyanma yüzdesi ortalama 0 ± 0 olarak bulundu. Üç faz arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı ($p=0,178$). Kontrol grubunun kendi içinde fazlara göre boyanma yüzdeleri Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Kontrol grubu normal endometriumda endometrial faza göre boyanma yüzdeleri

	Düzensiz Proliferatif (n=10)	Proliferatif (n=11)	Sekretuar (n=9)	p*
Ortalama $\pm$ SD	$3,5 \pm 7,47$	$0,45 \pm 1,50$	0	0,178
Minimum	0	0	0	
Maksimum	20	5	0	

n:Sayı, SD: Standart sapma, *One Way Anova testi

Leiomyom, endometrial polip dokuları, kontrol grubu myometrium ve endometrium dokusu boyama yoğunlukları değerlendirildi. Boyanma yoğunluğuna göre, Grade 0; boyanma izlenmedi, grade 1; hafif derecede boyanma, grade 2; orta derecede boyanma, grade 3; kuvvetli derecede boyanma şeklinde 4 gruba ayrıldı. Leiomyom ile normal myometrium, Endometrial polip ile normal endometrium dokusunun boyanma yoğunlukları karşılaştırıldı. Leiomyom dokularının 14’ünde (%46,6) grade 0 (boyanma yok), 8’inde (%26,6) grade 1 (hafif derecede), 6’sında (%20,0) grade2 (orta derecede), 2’sinde (%6,6) grade3 (kuvvetli derecede) boyanma izlendi. Kontrol myometrium dokularının 27’sinde (%90) grade 0 (boyanma yok), 2’sinde (%6,6) grade1 (hafif derecede), 1’inde (%3,3) grade 2 (orta derecede)

boyanma izlendi. Endometrial polip dokularının 17'sinde (%56,6) grade 0 (boyanma yok), 7'sinde (%23,3) grade 1 (hafif derecede), 4'ünde (%13,3) grade 2 (orta derecede), 2'sinde (%6,6) grade 3 (kuvvetli derecede) boyanma izlendi. Kontrol endometrium dokularının 27'sinde (%90,0) grade 0 (boyanma yok) 3'ünde (%10,0) grade 1 (hafif derecede) boyanma izlendi. Leiomyom ve normal myometrium boyanma yoğunlukları karşılaştırıldığında, leiomyom dokularında normal myometrium dokusuna göre anlamlı derecede daha fazla boyanma görüldü ($p=0,004$). Endometrial polip ile normal endometrium dokuları karşılaştırıldığında, endometrial polip dokularında normal endometrium dokularına göre anlamlı derecede fazla boyanma izlendi ($p=0,019$). Tablo 14'te leiomyom ve endometrial poliplerin, kontrol myometrium ve endometrium grupları ile boyanma yoğunluklarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 14. Leiomyom ve endometrial poliplerin kontrol myometrium ve endometrium grupları ile TGF $\beta 1$ boyanma yoğunluklarının karşılaştırılması

		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p*
Leiomyom	n=30	14	8	6	2	0,004
	%	46,6	26,6	20,0	6,6	
Kontrol Myometrium	n=30	27	2	1	0	
	%	90,0	6,6	3,3	0,0	
Endometrial Polip	n=30	17	7	4	2	0,0197
	%	56,6	23,3	13,3	6,6	
Kontrol Endometrium	n=30	27	3	0	0	
	%	90,0	10,00	0,0	0,0	

n:Sayı, * Ki-kare testi

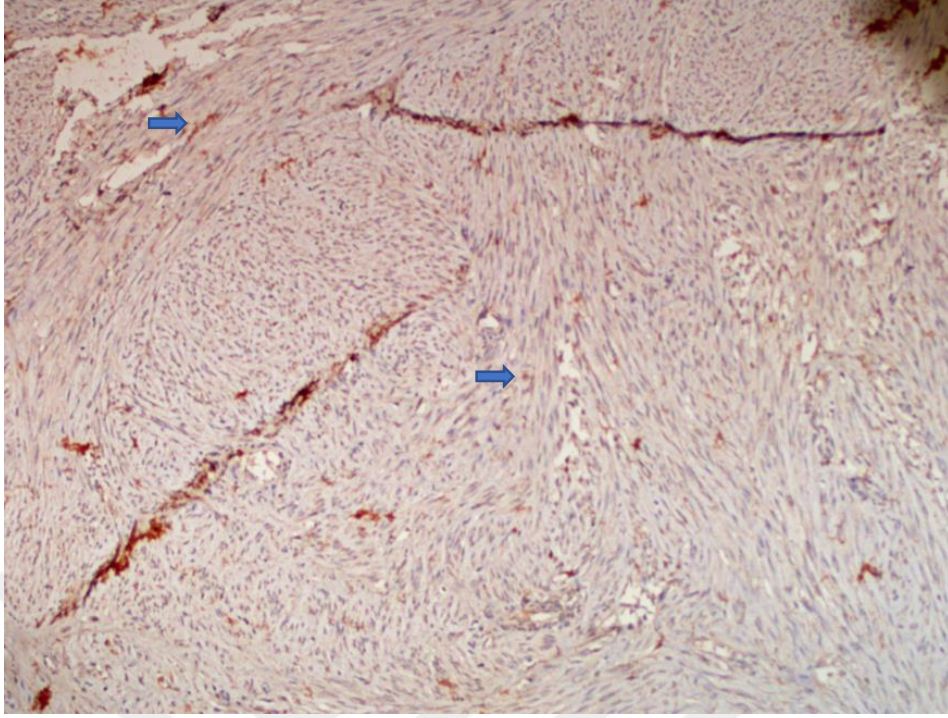
Leiomyom ve endometrial polip hasta dokularında ve kontrol myometrium ve endometrium dokusu, hücrelerin boyanma yüzdesine göre 6 seviyede değerlendirildi. Boyanma yüzdesine göre pozitif hücre yüzdesi; Grade 0: ≤ 1 , Grade 1: $1-10$, Grade 2: $11-25$, Grade 3: $26-50$, Grade 4: $51-75$, Grade 5: >75 olarak kategorize edildi. Bu derecelendirmeye göre leiomyom ile normal myometrium dokusu, endometrial polip ile normal endometrium, boyanma yüzdelere göre karşılaştırıldı. Leiomyom doku grubunun 14'ünde (%46,6) grade 0, 1'inde (%3,3) grade 1, 6'sında (%20) grade 2, 7'sinde (%23,3) grade 3, 2'sinde (%6,6) grade 4

boyanma izlendi. Normal myometrium doku grubunun 27'sinde (%90) grade 0, 1'inde (%3,3) grade 1, 2'sinde (%6,6) grade 2 oranında boyanma izlendi. Endometrial polip dokularının 17'sinde (%56,6) grade 0, 5'inde (%16,6) grade 2, 4'ünde (%13,3) grade3, 3'ünde (%10,0) grade 4, 1'inde (%3,3) grade 5 boyanma izlendi. Normal endometrium dokularının 27'sinde (%90,0) grade 0, 3'ünde (%10,0) grade 2 boyanma izlendi. Leiomyom ve normal myometrium dokusunun boyanma yüzdeleri karşılaştırıldığında leiomyom dokularında normal myometrium dokusuna göre anlamlı derecede daha fazla boyanma görüldü (p=0,045). Endometrial polip ile normal endometrium dokuları karşılaştırıldığında, endometrial polip dokularında normal endometrium dokularına göre anlamlı derecede fazla boyanma izlendi (p=0,029). Tablo 15'te leiomyom ve endometrial poliplerin kontrol myometrium ve endometrium grupları ile boyanma yüzdelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

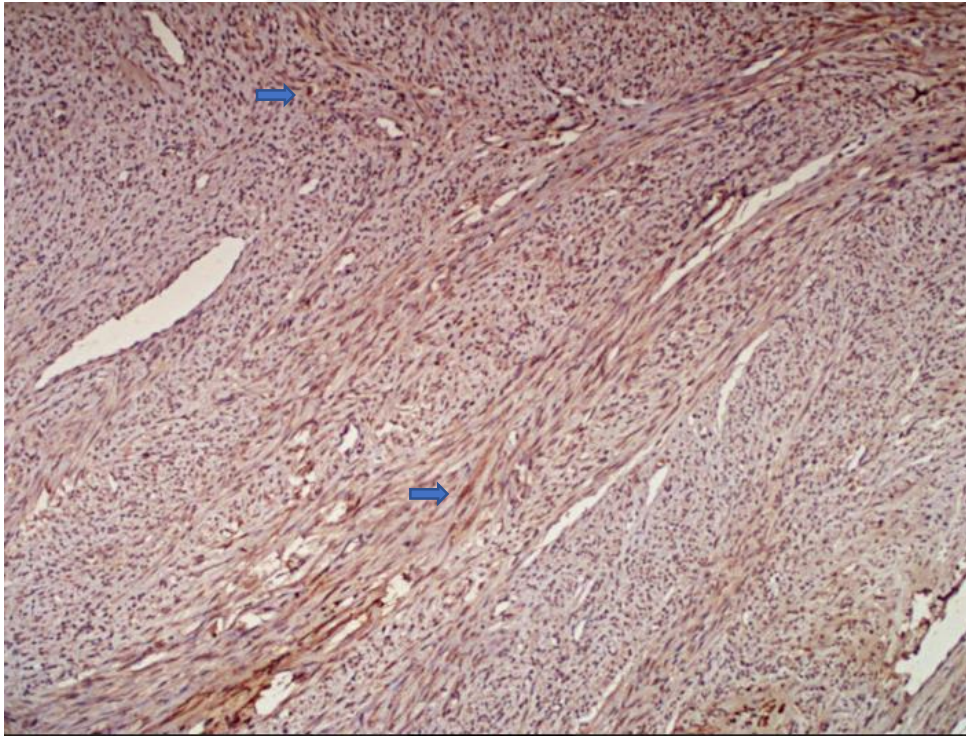
Tablo 15. Leiomyom ve endometrial poliplerin kontrol myometrium ve endometrium grupları ile TGF β 1 boyanma yüzdelerinin karşılaştırılması

		Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	p*
Leiomyom	n=30	14	1	6	7	2	0	0,004
	%	46,6	3,3	20,0	23,3	6,6	0,0	
Kontrol Myometrium	n=30	27	1	2	0	0	0	
	%	90,0	3,3	6,6	0,0	0,0	0,0	
Endometrial Polip	n=30	17	0	5	4	3	1	0,029
	%	56,6	0,0	16,6	13,3	10,0	3,3	
Kontrol Endometrium	n=30	27	0	3	0	0	0	
	%	90,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0	

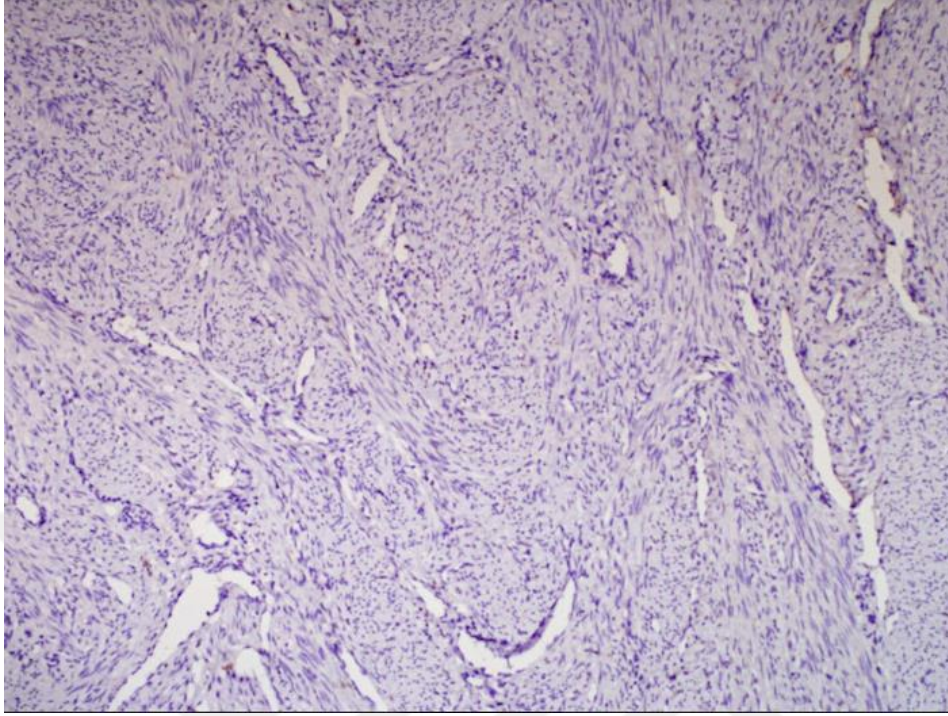
n:Sayı, * Ki-kare testi



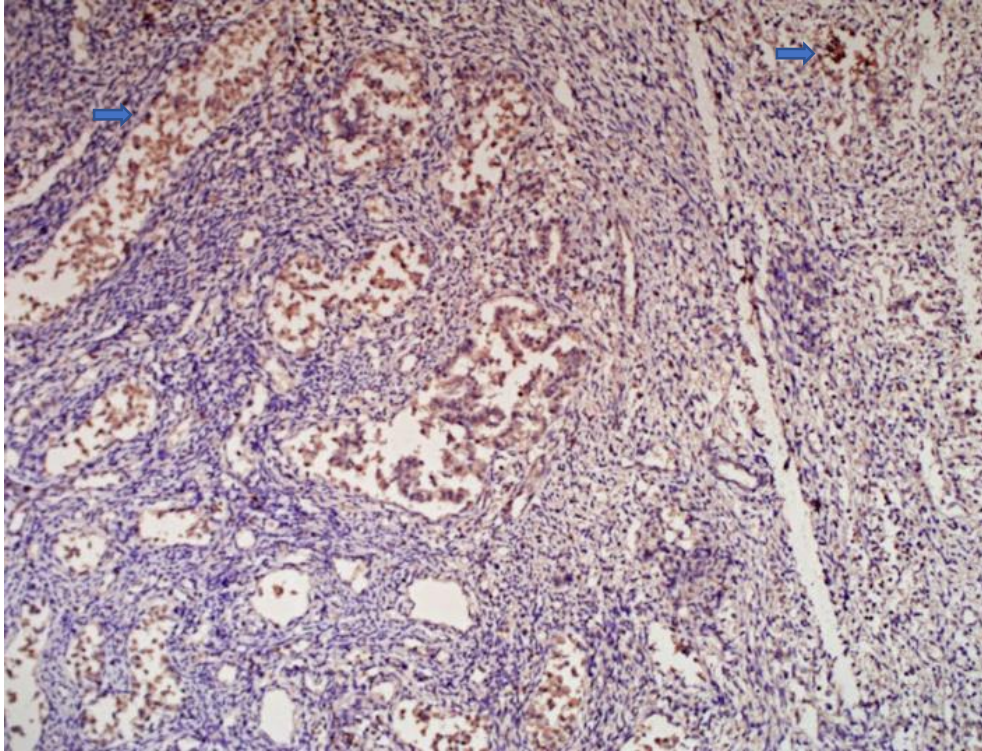
Resim 4. Leiomyom dokusu hücrelerinde orta derecede TGF- β 1 ekspresyonu görülmekte (x10)



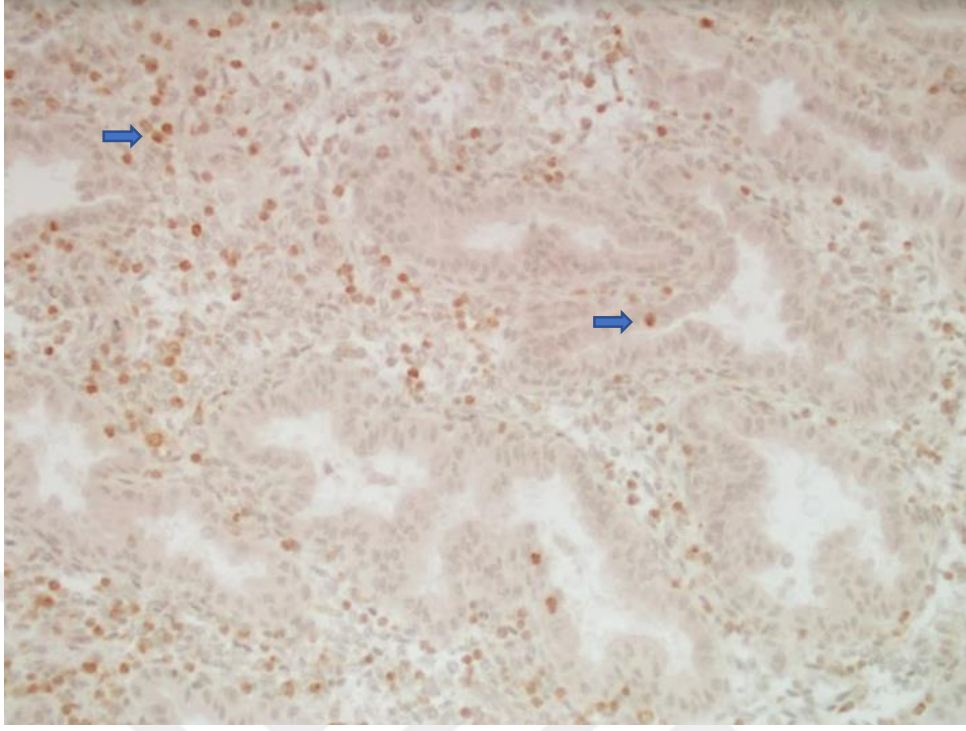
Resim 5. Leiomyom dokusu hücrelerinde güçlü derecede TGF- β 1 ekspresyonu görülmekte (x10)



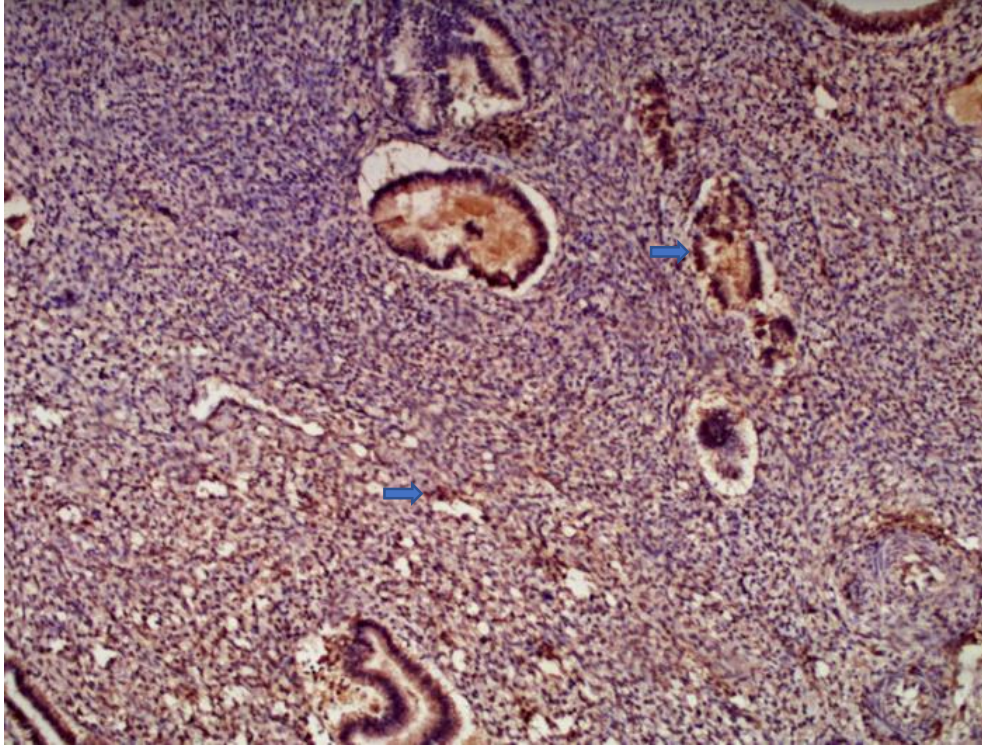
Resim 6. Normal myometrium dokusu hücrelerinde TGF- β 1 ekspresyonu görülmemekte (x10)



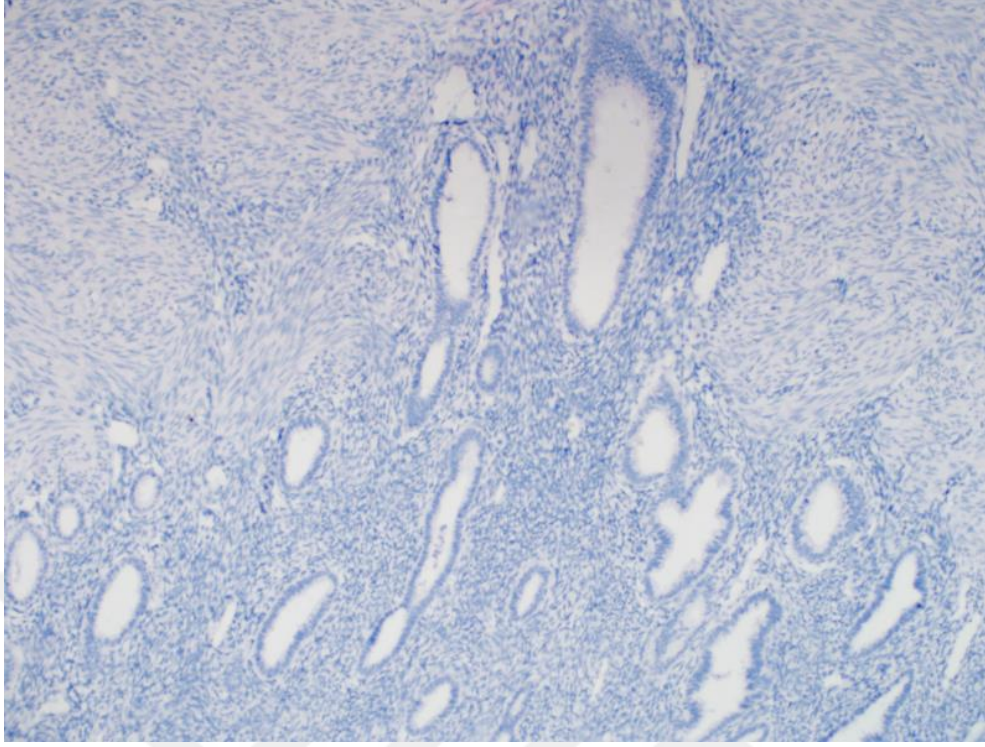
Resim 7. Endometrial polip glandüler ve stromal hücrelerinde orta derecede TGF- β 1 ekspresyonu görülmekte (x10)



Resim 8. Endometrial polip glandüler ve stromal hücrelerinde güçlü derecede TGF- β 1 ekspresyonu görülmekte (x20)



Resim 9. Endometrial polip glandüler ve stromal hücrelerinde güçlü derecede TGF- β ekspresyonu görülmekte (x20)



Resim 10. Normal endometrium dokusunda glandüler ve stromal hücrelerde TGF- β ekspresyonu görülmemekte (x20)

5. TARTIŞMA

Uterin leiomyom, hastalığın yaygınlığı, toplum üzerindeki mali ve ekonomik etkileri ve hastalarda yarattığı sorunlar nedeniyle önemli bir konudur. Hedef tedavi, özellikle uterin leiomyomlar için oldukça önemlidir, çünkü uterin leiomyomlar ciddi semptomlara yol açabilir ve major cerrahi ameliyatların endikasyonu olabilir (4). Leiomyomun hedef tedavisine odaklanan çalışmalar, daha çok TGF- β 3 seviyelerindeki farklılıklara dayanmaktadır (4). Literatürde TGF- β 1 seviyeleri ilgili çalışmalar daha kısıtlı sayıda bulunmaktadır.

Lee ve arkadaşları leiomyomda TGF- β 3 ekspresyonunun komşu myometriuma göre artmış olduğunu, TGF- β 1 ise menstrual döngüden bağımsız olarak hem myometrium hem de leiomyomda aynı seviyede eksprese olduğunu belirtmişlerdir (177). Bunlardan farklı olarak Arıcı ve Sözen, menstrual siklusa bağlı olarak leiomyomda myometriyumdan 3,5 kat daha yüksek TGF- β 3 mRNA seviyeleri olduğunu ve en yüksek TGF- β 3 mRNA düzeyi leiomyom örneklerinde midsekretuar fazdan gözlemişlerdir. Midsekretuar fazda TGF- β 3 mRNA düzeyi proliferatif faz örneklerinden 5 kat daha yüksek bulmuşlardır. Bunun yanı sıra TGF- β 3'ün hücre dışı matrikse etkisinin TGF- β 1'e kıyasla daha fazla proliferatif özellikleri olduğunu vurgulamışlardır (43). Bu proliferatif etkinin, myometriyal ve leiomyom dokularında TGF- β 3'ün düşük konsantrasyonda görülürken, TGF- β 3'ün yüksek miktarlardaki konsantrasyonunda bu proliferatif etki izlenmemiştir (43).

Halder ve arkadaşları, leiomyom ile normal myometriyumu karşılaştırdıkları çalışmada TGF- β 3 izoformu ve TGF- β reseptörü 2 seviyelerinin yüksek olduğunu gösterdiler. Ayrıca D vitamini tedavisinin hedef tedavi seçeneği olarak TGF- β ile etkileşimini ortaya koydular (178). Shen ve arkadaşları ise uterin arter embolizasyonunu cerrahi tedaviden önce alternatif bir tedavi yöntemi olarak sunmuşlardır. Bu tedavi sonrası leiomyom boyut artışını gösteren serum belirteci olarak TGF- β miktarında düşme yanı sıra uterin leiomyom boyutunda iyileşme ve semptomlarda azalma bildirmişlerdir (179). Chegini ve arkadaşları, TGF- β

reseptörlerini ve Smad proteinlerini leiomyom ve komşu myometriyumda değerlendirmişlerdir. TGF- β reseptör düzeylerini leiomyomda daha yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir (45). Azam ve arkadaşları ise leiomyom ve komşu myometriyum dokularında doğrudan TGF- β 1 bakmış ve sonucunda komşu myometriyumda daha belirgin TGF- β 1 seviyeleri olduğunu öne sürmüşlerdir (4). Arıcı ve Sözen ise leiomyom ve komşu myometriyumda TGF- β 1 RNA ekspresyonunu değerlendirmişler, komşu myometriyumda leiomyomadan 1,2 kat daha fazla TGF- β 1 RNA ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir (180). Bizim çalışmamızda leiomyom dokusu ile leiomyom olmayan kontrol normal myometriyum dokusunu karşılaştırdık. Leiomyom dokusunu kontrol myometriyum dokusuna kıyasladığımızda TGF- β 1'in hem boyanma yoğunluğuna göre hem boyanma yüzdesine göre daha fazla eksprese edildiğini izledik.

Xuebing ve arkadaşları endometriyumun gland epitel hücrelerinde, özellikle sekretuar fazda, polip ile karşılaştırıldığında TGF- β 1 izoformunun aşırı ekspresyonunu bildirmişlerdir. Ayrıca endometriyum stromal hücrelerinin TGF- β 1 menstrüel sıkluslardan bağımsız olarak gland epitel hücrelerinden daha düşük bir seviyede eksprese ettiğini göstermişlerdir (181). Bizim çalışmamızda ise menstrual siklusun sekretuar ve proliferatif fazları kıyaslandığında TGF- β 1 ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmazken, endometrial polip ve kontrol endometriyum kıyasladığımızda polipli dokularda TGF- β 1'in anlamlı derecede eksprese edildiğini ortaya koyduk.

Zhu ve arkadaşları endometrial polipli hastalar ve endometrial polip olmayan hastalar arasında TGF- β seviyelerini karşılaştırmışlardır. Endometrial polipli hastalarda daha düşük seviyelerde TGF- β 1 ekspresyonu izlemişlerdir (182). Azam ve arkadaşları ise hiçbir endometrial polip dokusunda TGF- β 1 ekspresyonu izlememişlerdir. Bunun yanı sıra, normal endometriyum dokusunun %10'unda TGF- β 1 ekspresyonu izlemişlerdir. Ancak bu iki doku arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (4). Bizim çalışmamızda endometrial polip dokusu ile endometrial polip olmayan kontrol endometriyum dokusunda TGF- β 1 ekspresyon seviyelerini kıyasladık. Endometrial polip ile kontrol endometriyum dokuları arasında hem boyanma yoğunluğuna göre hem boyanma yüzdesine göre endometrial polip dokularında daha fazla TGF- β 1 ekspresyonu izledik.

Literatürdeki çalışmalarda leiomyom ve leiomyoma komşu myometrial doku ile endometrial polip ve endometrial polibe komşu olan endometrial dokuda TGF- β 1 çalışmaları mevcuttu. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak leiomyoma komşu myometrium dokusunu ve endometrial polibe komşu endometrium dokusunu değerlendirmeye almadık. Leiomyom dokusu ile leiomyoma komşu olmayan kontrol myometrium dokusu ve endometrial polip ile endometrial polibe komşu olmayan kontrol endometrium dokusu arasında doğrudan TGF- β 1 ekspresyonunu karşılaştırmayı amaçladık. Yaptığımız çalışmada leiomyom ile kontrol myometrium dokusunu, endometrial polip ile kontrol endometrium dokusunu TGF- β 1’le hem boyanma yoğunluğuna göre hem boyanma yüzdesine göre karşılaştırdığımızda, leiomyom ve endometrial polip dokularında istatistiksel olarak anlamlı TGF- β 1 ekspresyonu izledik. Ancak TGF- β 1’in uterin leiomyom ve endometrial polip etyopatogenezindeki rolünü aydınlatmak için leiomyoma komşu myometrial doku ve endometrial polibe komşu endometrial dokular çalışmalara dahil edilmesi, kontrol myometrium ve kontrol endometrium dokuları ile kıyaslama yapılması ve daha geniş sayıda vaka grubunda çalışmalarla literatüre katkı ve farklı bakış açısı katarak daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada leiomyom dokuları ile leiomyoma olmayan kontrol normal myometrium ve endometrial polip ile endometrial polip olmayan kontrol normal endometrium dokularında TGF- β 1 ekspresyonu araştırılmıştır. Literatürden edindiğimiz bilgiler dâhilinde daha önce endometrial poliplerde ve uterin leiomyomlarda TGF- β 1 seviyelerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızın bu anlamda literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; TGF- β 1 ekspresyonunun leiomyom dokularında kontrol myometrium dokusuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. TGF- β 1 ekspresyonunun endometrial polip dokularında normal endometrium dokusuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.

TGF- β 1'in hem leiomyomlarda hem de endometrial poliplerde ekspresyonu ile ilgili literatürde hala çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. TGF- β 1'in hem leiomyomlarda hem de endometrial poliplerde kesin rolünü saptamak ve cerrahiye alternatif olabilecek hedefe yönelik tedaviler için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Evans P, Brunsell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. American family physician. 2007;75(10):1503-8.
2. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. Fertility and sterility. 2007;87(4):725-36.
3. Uğurlucan FG, Demir Ö, Cenk Y, Dural Ö. Medical Treatment Of Leiomyomas. Journal of Istanbul Faculty of Medicine. 2017;80(4):153-61.
4. Faraji A, Shamsadinimoghadam R, Jahromi MA, Namazi N. TGF- β 1 role in uterine leiomyoma and endometrial polyp: an insight to drug-based treatment instead of surgical techniques. Obstet Gynecol Sci. 2021;64:107-13.
5. Ciebiera M, Włodarczyk M, Wrzosek M, Męczekalski B, Nowicka G, Łukaszuk K, et al. Role of transforming growth factor β in uterine fibroid biology. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(11):2435.
6. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM, editors. Recent advances in uterine fibroid etiology. Seminars in reproductive medicine; 2017: Thieme Medical Publishers.
7. Sadler T. Langman's medical embryology. Plastic and Reconstructive Surgery. 811988. p. 131.
8. Kubik-Huch RA, Wildermuth S, Cettuzzi L, Rake A, Seifert B, Chaoui R, et al. Fetus and uteroplacental unit: fast MR imaging with three-dimensional reconstruction and volumetry—feasibility study. Radiology. 2001;219(2):567-73.
9. Moore K. Moore KL, Persaud TVN klinik yönleriyle insan embriyolojisi Dalçık H., Yıldırım M. Çev Ed) Nobel Tıp Kitabevi. 2009:218-20.
10. Beksaç M, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş M, et al. Üreme Endokrinolojisi&İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara: Medical Network İntraepitelyal serviks, vajen ve vulva hastalıkları. 2006:36-54.

11. Junquera l CJ, Kelley R. . Temel histoloji. In: Y. A, editor. 8 ed: İstanbul: Barış Kitabevi;; 1998. p. 433-4.
12. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology e-book: Elsevier Health Sciences; 2006.
13. Bozoğlu H. Deneysel hipertiroidi oluşturulmuş sıçanlarda östrus siklusunun değişik evrelerinde dişi genital organlarda (ovaryum ve uterus) östrojen ve progesteron reseptör dağılımının immünohistokimyasal olarak incelenmesi: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
14. Yıldırım M MT. prometheus anatomi atlası. 1 ed: İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. 248 p.
15. SS S. Histology for Pathology. 12 ed: New York: Lippincott-Raven, Philadelphia; 2006. 879-929 p.
16. Stevens A, Lowe J. Human Histology Second Edition Mosby. Spain. 1997:330-8, 45-55.
17. Cunningham GF GF, Leveno JK, Gilstrap CL, Hauth CJ, Winstram DK. Williams Obstetrics. 21 ed. North America Medical Publishing Division; 2001. 39-83 p.
18. Arıncı K, Anatomi EA, Kitapevi G. 1. cilt. 4. baskı. Ankara; 2006. p. 340-5.
19. Standring S. Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice: Elsevier Health Sciences; 2021.
20. Erdoğan D, Hatipoğlu T, Görgün M, Ilgaz C. Özel Histoloji. 1. baskı. Ankara: SBAD Yayınları. 1996:179-86.
21. Gilroy AM, MacPherson B, Ross L, Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Atlas of Anatomy. New York, EE UU: Panamericana. 2013.
22. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. Obstetrics & Gynecology. 2003;101(2):243-50.

23. Stewart EA, Cookson C, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(10):1501-12.
24. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(1):100-7.
25. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;149(1):3-9.
26. El Sabeh M, Saha SK, Afrin S, Islam MS, Borahay MA. Wnt/ β -catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021;476(9):3513-36.
27. Rice KE, Secrist JR, Woodrow EL, Hallock LM, Neal JL. Etiology, diagnosis, and management of uterine leiomyomas. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2012;57(3):241-7.
28. D'Aloisio AA, Baird DD, DeRoo LA, Sandler DP. Early-life exposures and early-onset uterine leiomyomata in black women in the Sister Study. *Environmental health perspectives*. 2012;120(3):406-12.
29. Kovács KA, Oszter A, Göcze PM, Környei JL, Szabó I. Comparative analysis of cyclin D1 and oestrogen receptor (α and β) levels in human leiomyoma and adjacent myometrium. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2001;7(11):1085-91.
30. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS letters*. 1996;392(1):49-53.
31. Enmark E, Gustafsson JÅ. Oestrogen receptors—an overview. *Journal of internal medicine*. 1999;246(2):133-8.
32. Andersen J, DyReyes VM, Barbieri RL, Coachman DM, Miksicek RJ. Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen compared with autologous myometrial cultures. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 1995;2(3):542-51.

33. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Human reproduction update*. 2004;10(3):207-20.
34. Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon V JS, Dyson MT, Navarro A, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Human reproduction update*. 2015;21(1):1-12.
35. 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.
36. Pasqualini JR, Cornier E, Grenier J, Vella C, Schatz B, Netter A. Effect of Decapeptyl an agonistic analog of gonadotropin-releasing hormone on estrogens, estrogen sulfates, and progesterone receptors in leiomyoma and myometrium. *Fertility and sterility*. 1990;53(6):1012-7.
37. Marsh EE, Bulun SE. Steroid hormones and leiomyomas. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2006;33(1):59-67.
38. Wu X, Blanck A, Olovsson M, Henriksen R, Lindblom B. Expression of Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1, Bax and Bak in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2002;80(1):77-83.
39. Lessl M, Klotzbuecher M, Schoen S, Reles A, Stöckemann K, Fuhrmann U. Comparative messenger ribonucleic acid analysis of immediate early genes and sex steroid receptors in human leiomyoma and healthy myometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(8):2596-600.
40. Kurachi O, Matsuo H, Samoto T, Maruo T. Tumor necrosis factor- α expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(5):2275-80.
41. Borahay MA, Al-Hendy A, Kilic GS, Boehning D. Signaling pathways in leiomyoma: understanding pathobiology and implications for therapy. *Molecular medicine*. 2015;21(1):242-56.
42. Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, Gray PC, Bloise E, Petraglia F, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Human reproduction update*. 2011;17(6):772-90.

43. Arici A, Sozen I. Transforming growth factor- β 3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertility and sterility*. 2000;73(5):1006-11.
44. Laping NJ, Everitt JI, Frazier KS, Burgert M, Portis MJ, Cadacio C, et al. Tumor-specific efficacy of transforming growth factor- β RI inhibition in Eker rats. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(10):3087-99.
45. Chegini N, Luo X, Ding L, Ripley D. The expression of Smads and transforming growth factor beta receptors in leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin releasing hormone analogue therapy. *Molecular and cellular endocrinology*. 2003;209(1-2):9-16.
46. Shen Y, Wu Y, Lu Q, Zhang P, Ren M. Transforming growth factor- β signaling pathway cross-talking with ER α signaling pathway on regulating the growth of uterine leiomyoma activated by phenolic environmental estrogens in vitro. *Tumor Biology*. 2016;37(1):455-62.
47. Di X, Andrews DM, Tucker CJ, Yu L, Moore AB, Zheng X, et al. A high concentration of genistein down-regulates activin A, Smad3 and other TGF- β pathway genes in human uterine leiomyoma cells. *Experimental & molecular medicine*. 2012;44(4):281-92.
48. Ren Y, Yin H, Tian R, Cui L, Zhu Y, Lin W, et al. Different effects of epidermal growth factor on smooth muscle cells derived from human myometrium and from leiomyoma. *Fertility and sterility*. 2011;96(4):1015-20. e1.
49. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environmental health perspectives*. 2003;111(8):1037-54.
50. Burroughs K, Howe S, Okubo Y, Fuchs-Young R, LeRoith D, Walker C. Dysregulation of IGF-I signaling in uterine leiomyoma. *Journal of endocrinology*. 2002;172(1):83-94.
51. Gross KL, Morton CC. Genetics and the development of fibroids. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2001;44(2):335-49.
52. Rein MS, Powell WL, Walters FC, Weremowicz S, Cantor RM, Barbieri RL, et al. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Molecular human reproduction*. 1998;4(1):83-6.

53. Brosens I, Deprest J, Dal Cin P, Van den Berghe H. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas. *Fertility and sterility*. 1998;69(2):232-5.
54. Zaloudek C, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. *Blaustein's pathology of the female genital tract*: Springer; 2002. p. 561-605.
55. Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, Anderson MC. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environmental health perspectives*. 2000;779-84.
56. Arleo EK, Schwartz PE, Hui P, McCarthy S. Review of leiomyoma variants. *American journal of roentgenology*. 2015;205(4):912-21.
57. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, Disorders FWGoM. FIGO classification system (Palm-Coein) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011;113(1):3-13.
58. Wamsteker K, Emanuel MH, De Kruif J. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstetrics and Gynecology*. 1993;82(5):736-40.
59. Attar E, Ata B. *Gomel'in jinekolojisi*. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul. 2007.
60. Rader JS, Binette SP, Brandt TD, Sreekanth S, Chhablani A. Ileal hemorrhage caused by a parasitic uterine leiomyoma. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(3 Pt 2):531-4.
61. Özçil MD. *Myoma Uteriye Güncel Yaklaşım*. Sağlık & Bilim 2022: Güncel Tıp-1.83.
62. Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
63. Abramson S, Gilkeson R, Goldstein J, Woodard P, Eisenberg R, Abramson N. Benign metastasizing leiomyoma. *Am J Roentgenol*. 2001;176(6):1409-13.

64. Hendrickson M, Kempson R. A diagnostic approach to smooth muscle tumours of the uterus. *Current Diagnostic Pathology*. 2000;6(1):21-30.
65. Mulvany N, Östör A, Ross I. Diffuse leiomyomatosis of the uterus. *Histopathology*. 1995;27(2):175-9.
66. Alran L RA, Croce S. Leiomyoma-general 2022 [Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusleiomyoma.html>]. Erişim Tarihi: 01.12.2022
67. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, Committee FMD, Haththotuwa R, Kriplani A, et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;143(3):393-408.
68. Stovall DW. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2001;44(2):364-71.
69. Wallach EE, Buttram Jr VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertility and sterility*. 1981;36(4):433-45.
70. Thompson JD. TeLinde's operative gynecology. *Annals of Surgery*. 1980;191(1):126.
71. Cedars M, Euans M, Scott J, Gibbs R, KarLan B, Haney A. Danforth's obstetrics and gynecology. 9th. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
72. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(3):431-7.
73. Yanık A, Gülümser ODC. Uterin Myomların Epidemiyolojisi, Kliniği, Tanısı ve Naturel Hikayesi.
74. Jones HW, Rock JA. Te Linde's operative gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

75. Carbonne B, Van den Akker M, Villet R, Collard D. Pelvic thrombosis and uterine fibroids. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. 1992;21(2):179-81.
76. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertility and sterility*. 2003;80(6):1488-94.
77. Kupesic S, Hafner T, Bjelos D. Events from ovulation to implantation studied by three-dimensional ultrasound. *Journal of perinatal medicine*. 2002;30(1):84-98.
78. Brosens J, Campo R, Gordts S, Brosens I. Submucous and outer myometrium leiomyomas are two distinct clinical entities. *Fertility and sterility*. 2003;79(6):1452-4.
79. Vercellini P, Zaina B, Yaylayan L, Pisacreta A, De Giorgi O, Crosignani PG. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;94(3):341-7.
80. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Human reproduction*. 1995;10(10):2576-8.
81. Marchionni M, Fambrini M, Zambelli V, Scarselli G, Susini T. Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis. *Fertility and sterility*. 2004;82(1):154-9.
82. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill III JA, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2001;29(5):261-4.
83. Gross BH, Silver T, Jaffe M. Sonographic features of uterine leiomyomas: analysis of 41 proven cases. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1983;2(9):401-6.
84. Tanir HM. Leiomyom: Tanımı, Tanısı ve Güncel Tedavi Seçenekleri. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2000;10(4):211-21.
85. Chavez NF, Stewart EA. Medical treatment of uterine fibroids. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2001;44(2):372-84.

86. Chegini N, Kornberg L. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy alters signal transduction pathways involving mitogen-activated protein and focal adhesion kinases in leiomyoma. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2003;10(1):21-6.
87. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter MC. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001(2).
88. Chumsri S, Howes T, Bao T, Sabnis G, Brodie A. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2011;125(1-2):13-22.
89. Michaud LB, Buzdar AU. Risks and benefits of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer. *Drug safety*. 1999;21(4):297-309.
90. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertility and sterility*. 2010;93(1):192-8.
91. Lønning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocrine-related cancer*. 2013;20(4):R183.
92. Eisinger SH, Fiscella J, Bonfiglio T, Meldrum S, Fiscella K. Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;146(2):215-8.
93. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel CA. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertility and sterility*. 2007;87(6):1399-412.
94. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Antiproliferative and proapoptotic effects of epigallocatechin gallate on human leiomyoma cells. *Fertility and sterility*. 2010;94(5):1887-93.

95. Lee B-S, Margolin SB, Nowak RA. Pirfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(1):219-23.
96. Turan MC, Büyükbayrak EE. Myomlarda tedavi seçenekleri. *TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi*. 2004;8:163-9.
97. Şendağ F, Tıraş MB. Myom, İnfertilite ve Abortus İlişkisi. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2003;13(3):260-5.
98. Harris WJ. Uterine dehiscence following laparoscopic myomectomy. *Obstetrics and Gynecology*. 1992;80(3 Pt 2):545-6.
99. Dubuisson J, Chavet X, Chapron C, Gregorakis S, Morice P. Uterine rupture during pregnancy after laparoscopic myomectomy. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 1995;10(6):1475-7.
100. Dorsey JH, Holtz PM, Griffiths RI, McGrath MM, Steinberg EP. Costs and charges associated with three alternative techniques of hysterectomy. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(7):476-82.
101. Goodwin SC, Wong GC. Uterine artery embolization for uterine fibroids: a radiologist's perspective. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2001;44(2):412-24.
102. Nisolle M, Smets M, Malvaux V, Anaf V, Donnez J. Laparoscopic myolysis with the Nd: YAG laser. *Journal of gynecologic surgery*. 1993;9(2):95-9.
103. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(1):29-34.
104. Kim K-R, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(8):1057-62.
105. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE open medicine*. 2019;7:2050312119848247.

106. Kossai M, Penault-Llorca F. Role of hormones in common benign uterine lesions: endometrial polyps, leiomyomas, and adenomyosis. *Hormonal Pathology of the Uterus*. 2020;37-58.
107. Kelly P, Dobbs S, McCluggage W. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(8):944-50.
108. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo S. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *European journal of gynaecological oncology*. 2013;34(1):5-22.
109. Peng X, Li T, Xia E, Xia C, Liu Y, Yu D. A comparison of oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial polyps and endometrium of premenopausal women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;29(4):340-6.
110. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1996;15(4):345-8.
111. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(9):794-8.
112. McLennan CE, Rydell AH. Extent of endometrial shedding during normal menstruation. *Obstetrics & Gynecology*. 1965;26(5):605-21.
113. Banas T, Pitynski K, Mikos M, Cielecka-Kuszyk J. Endometrial polyps and benign endometrial hyperplasia have increased prevalence of DNA fragmentation factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) together with the antiapoptotic B-cell lymphoma (Bcl-2) protein compared with normal human endometria. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2018;37(5):431-40.
114. Miranda SP, Traiman P, Cândido EB, Lages EL, Freitas GF, Lamaita RM, et al. Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2010;20(9).

115. Mcgurgan P, Taylor L, Duffy S, O'Donovan P. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps?: An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. *Maturitas*. 2006;54(3):252-9.
116. Chan S, Tam W, Yeo W, Yu M, Ng D, Wong A, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(12):1510-5.
117. Karasu AFG, Sonmez FC, Aydin S, Adanir I, Marasli M, Ilhan GK. Survivin expression in simple endometrial polyps and tamoxifen-associated endometrial polyps. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2018;37(1):27-31.
118. Inceboz US, Nese N, Uyar Y, Ozcakir HT, Kurtul O, Baytur YB, et al. Hormone receptor expressions and proliferation markers in postmenopausal endometrial polyps. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2006;61(1):24-8.
119. Erdemoglu E, Güney M, Karahan N, Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. *Maturitas*. 2008;59(3):268-74.
120. Al-Jefout M, Black K, Schulke L, Berbic M, Luscombe G, Tokushige N, et al. Novel finding of high density of activated mast cells in endometrial polyps. *Fertility and sterility*. 2009;92(3):1104-6.
121. El-Hamarneh T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M, Al-Jefout M, Fraser IS, Black K. Cellular immune environment in endometrial polyps. *Fertility and sterility*. 2013;100(5):1364-72.
122. Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *Apmis*. 2002;110(5):355-71.
123. Dal Cin P, De Wolf F, Klerckx P, Van Den Berghe H. The 6p21 chromosome region is nonrandomly involved in endometrial polyps. *Gynecologic oncology*. 1992;46(3):393-6.
124. Cin PD, Vanni R, Marras S, Moerman P, Kools P, Andria M, et al. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. *Cancer research*. 1995;55(7):1565-8.

125. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011;18(5):569-81.
126. Jakab A, Óvári L, Juhász B, Birinyi L, Bacskó G, Tóth Z. Detection of feeding artery improves the ultrasound diagnosis of endometrial polyps in asymptomatic patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005;119(1):103-7.
127. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen P, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;33(1):102-8.
128. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2004;30(2):84-9.
129. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2008;277(5):395-9.
130. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Human reproduction*. 2005;20(6):1632-5.
131. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation. *Human Reproduction*. 2002;17(10):2742-7.
132. Jokimaa V, Oksjoki S, Kujari H, Vuorio E, Anttila L. Altered expression of genes involved in the production and degradation of endometrial extracellular matrix in patients with unexplained infertility and recurrent miscarriages. *Molecular human reproduction*. 2002;8(12):1111-6.
133. Seppälä M, Koistinen H, Koistinen R, Chiu P, Yeung W. Glycosylation related actions of glycodelin: gamete, cumulus cell, immune cell and clinical associations. *Human Reproduction Update*. 2007;13(3):275-87.

134. Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. *Maturitas*. 2007;56(2):190-7.
135. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(5):1197-205.
136. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World journal of surgical oncology*. 2005;3(1):1-6.
137. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric*. 2009;12(5):454-8.
138. Martinez-Perez O, Perez-Medina T, Bajo-Arenas J. Ultrasonography of endometrial polyps. *Ultrasound Review of Obstetrics and Gynecology*. 2003;3(1):43.
139. Bernard J, Rizk E, Camatte S, Robin F, Taurelle R, Lecuru F. Saline contrast sonohysterography in the preoperative assessment of benign intrauterine disorders. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;17(2):145-9.
140. Nalaboff KM, Pellerito JS, Ben-Levi E. Imaging the endometrium: disease and normal variants. *Radiographics*. 2001;21(6):1409-24.
141. Vercellini P, Cortesi I, Oldani S, Moschetta M, De Giorgi O, Crosignani PG. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(8):1768-71.
142. Valle RF. Hysteroscopy for gynecologic diagnosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1983;26(2):253-76.
143. Schwärzler P, Concin H, Bösch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins W, et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1998;11(5):337-42.

144. Worldwide AAMIG. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2012;19(1):3-10.
145. de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(10):938-47.
146. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? Best practice & research *Clinical obstetrics & gynaecology*. 2017;40:89-104.
147. La Torre R, De Felice C, De Angelis C, Coacci F, Mastrone M, Cosmi E. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps: a comparison with two dimensional and three dimensional contrast sonography. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 1999;26(3-4):171-3.
148. Lo KW, Yuen P. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2000;7(3):381-5.
149. Nogueira AA, Reis FJD, Silva JCRE, Netto OBP, Barbosa HdF. Endometrial polyps: a review. *Journal of Gynecologic Surgery*. 2007;23(3):111-6.
150. McCluggage W. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *Journal of Clinical Pathology*. 2006;59(8):801-12.
151. Dolan MS, Hill C, Valea FA. Benign gynecologic lesions. *Comprehensive Gynecology* 7th ed Elsevier. 2017:370-422.
152. Haque M MW. Endometrial polyp 2022 [Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendopolyp.html> Erişim Tarihi: 10.12.2022
153. Annan JJ, Aquilina J, Ball E. The management of endometrial polyps in the 21st century. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2012;14(1):33-8.
154. Vercellini P, Trespidi L, Bramante T, Panazza S, Mauro F, Crosignani P. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic

endometrial resection. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1994;45(3):235-9.

155. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz O, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas*. 2005;50(3):231-6.
156. Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJ, Taylor DJ, et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system: Long-term follow-up of a randomised control trial. *Gynecologic oncology*. 2009;114(3):452-6.
157. Raz N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options—a review of literature. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2021;30(5):278-87.
158. Bedner R, Rzepka-Górska I. Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. *Eur J Gynaec*. 2007;28(5):2007.
159. Ianieri MM, Staniscia T, Pontrelli G, Sardo ADS, Manzi FS, Recchi M, et al. A new hysteroscopic risk scoring system for diagnosing endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2016;23(5):712-8.
160. Litta P, Cosmi E, Saccardi C, Esposito C, Rui R, Ambrosini G. Outpatient operative polypectomy using a 5 mm-hysteroscope without anaesthesia and/or analgesia: advantages and limits. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;139(2):210-4.
161. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Mareello F, Impedovo L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertility and sterility*. 2001;75(4):803-5.
162. Ludwin A, Lindheim S, Booth R, Ludwin I. Removal of uterine polyps: clinical management and surgical approach. *Climacteric*. 2020;23(4):388-96.
163. Chegini N, editor *Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder*. *Seminars in reproductive medicine*; 2010: © Thieme Medical Publishers.

164. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β Signaling. *Biomolecules*. 2020;10(3):487.
165. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF β activation. *Journal of cell science*. 2003;116(2):217-24.
166. Massague J. TGF- β signal transduction. *Annual review of biochemistry*. 1998;67(1):753-91.
167. Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus. *cell*. 2003;113(6):685-700.
168. Heldin C-H, Moustakas A. Signaling receptors for TGF- β family members. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2016;8(8):a022053.
169. Coricor G, Serra R. TGF- β regulates phosphorylation and stabilization of Sox9 protein in chondrocytes through p38 and Smad dependent mechanisms. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-11.
170. Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes & development*. 2005;19(23):2783-810.
171. Kang Y, Chen C-R, Massagué J. A self-enabling TGF β response coupled to stress signaling: Smad engages stress response factor ATF3 for Id1 repression in epithelial cells. *Molecular cell*. 2003;11(4):915-26.
172. Xu L, Massagué J. Nucleocytoplasmic shuttling of signal transducers. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2004;5(3):209-19.
173. Vural P. The Suppressing Role of Transforming Growth Factor- β in Cancer. *Turk J Biochem*. 2010;8:35-42.
174. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling. *Nature*. 2003;425(6958):577-84.
175. Chin D, Boyle GM, Parsons PG, Coman WB. What is transforming growth factor-beta (TGF- β)? *British journal of plastic surgery*. 2004;57(3):215-21.

176. Cheong M-L, Lai T-H, Wu W-B. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor β -induced collagen expression in human endometrial stromal cells. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210765.
177. Lee B-S, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor- β 3 (TGF β 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF β . *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2001;86(2):913-20.
178. Halder S, Al-Hendy A. Hypovitaminosis D and high serum transforming growth factor beta-3: important biomarkers for uterine fibroids risk. *Fertility and sterility*. 2016;106(7):1648-9.
179. Shen T, Shi H, Xu Q, Song Q, Xu Y, Huang Y. Effects of TGF- β on uterine fibroids of women of childbearing age and uterine artery embolization. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2017;26(5):292-9.
180. Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor- β 1 in human myometrium and leiomyoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(1):76-83.
181. Xuebing P, TinChiu L, Enlan X, Jing L, Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;159(1):198-203.
182. Zhu Y, Du M, Yi L, Liu Z, Gong G, Tang X. CD4+ T cell imbalance is associated with recurrent endometrial polyps. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2018;45(6):507-13.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

HMKÜ							
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL							
KARAR FORMU							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 09			Tarih: 29/11/2021			
	KARAR 09- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ayşe Güler OKYAY'ın (Arş.Gör.Dr.Haydar ÇIRKIN'ın uzmanlık tezi) "Histopatolojik olarak uterin leiomyom ve endometrial polip tanısı konulan olgularda TGF-β1'in etyopatogenezeledeki rolü" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışma gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.						
	ETİK KURUL ÜYELERİ						
	Çalışma Esası:	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
Etik Kurul Başkanı	Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ						
ETİK KURUL ÜYELERİ							
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki	Katılım	İmza	
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ Başkan	Veteriner Hekim	HMKÜ Veteriner Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒		
Prof.Dr.Hülya YALÇIN Başkan Yrd.	Nöroloji Tıp	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒		
Prof.Dr. A.Güler OKYAY Başkan Yrd.	Kadın Hast. Ve Doğum	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒		
Prof.Dr.Alper ASLAN Üye	Beden Eğitimi	HMKÜ BESYO	E	E ☐ H ☒	E ☐		
Prof.Dr.Tümay ÖZGÜR Üye	Patoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒		
Doç.Dr.Cengiz ARLI Üye	Kulak Burun Boğaz	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒		
Dr.Öğr.Üyesi Fatma ÖZ Üye	Anatomi	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☒ H ☐	E ☒		
Dr.Öğr.Üyesi F. B. ZORTUK Üye	Diş Hekimliği	HMKÜ Diş Hekimliği Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒		
Doç.Dr. Oğuzhan ÖZCAN Üye	Tıbbi Biyokimya	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☐		
Doç.Dr. Oğuz AKKUŞ Üye	Kardiyoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi					
Doç.Dr.Sibel SEVİNÇ Üye	Hemşirelik	HMKÜ Sağlık Hiz. YO.					

Ek-2.

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURUL KARARLARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
15/12/2022	12	31

KARAR 08- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ayşe Güler OKYAY'ın (Arş.Gör.Dr.Haydar ÇİRKİN'in uzmanlık tezi) "Histopatolojik olarak uterus leiomyom ve endometrial polip tanısı konulan olgularda TGF-β1'in etyopatogenezdaki rolü" isimli 19/11/2022 tarih ve 09 nolu karar ile etik onay almış olan çalışmasının ismini "Uterin leiomyom ve endometrial polip etyopatogenezinde TGF-β1'in rolü" olarak değiştirmesinin uygun olduğuna toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ
(Başkan)

(İmza)
Prof.Dr.Hülya YALÇIN
(Başkan Yardımcısı)

(İmza)
Dr.Öğr.Üyesi Emre DİRİCAN
(Başkan Yardımcısı)

(Katılmadı)
Doç.Dr.Ümit Doğan ÜSTÜN
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr.Fatma ÖZ
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr.Fundagül BİLGİÇ ZORTUK
(Üye)

(Katılmadı)
Doç.Dr. Oğuz AKKUŞ
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr.Yener AKYUVA
(Üye)

(Katılmadı)
Doç.Dr. Sibel SEVİNÇ
(Üye)

(İmza)
Dr.Öğr.Üyesi Semih AŞIKOVALI
(Üye)

(Katılmadı)

Enver Sedat E
(Rapor)

9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ yılında ■■■■■■■■■■ doğdum. İlkokul ve ortaokul eğitimimi Behiye Reşat Kaleoğlu İlköğretim okulunda tamamladım. Lise eğitimimi Seçkin Koleji Fen Lisesi'nde aldım. 2011-2017 yılları arasında tıp fakültesi eğitimimi Mustafa Kemal Üniversitesi'nde tamamlayarak mezun oldum. Aralık 2018'de Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen buradaki görevime devam etmekteyim.

