

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**HİSTOPATOLOJİK OLARAK UTERİN LEİOMYOM VE
ENDOMETRİAL POLİP TANISI KONULAN OLGULARDA
GHRELİN VE OBESTATİN'İN SERUM VE DOKU DÜZEYİNDE
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömer Faruk DOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH**

**ELAZIĞ
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Fırat Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum **Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Bilgin GÜRATESİŞ _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Bilgin GÜRATESİŞ _____

Prof. Dr. Ziya ÇETİNKAYA _____

Doç. Dr. Hüsnu ÇELİK _____

Doç. Dr. A. Rahmi ONUR _____

Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK _____

Aileme.....

TEŐEKKÜR

YetiŐmemde sonsuz emeği geçen çok değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Bilgin GÜRATESŐ'e, Sn. Doç. Dr. Hüsnu ÇELİK'E, Sn. Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e, uzmanlık tez çalıŐmamda emeği geçen Sn. Prof. Dr.İbrahim Hanifi ÖZERCAN'a, Sn. Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. A. Ferda DAĞLI'ya, acısıyla, tatlısıyla beŐ yılı paylaŐtıĐım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimdeki tüm personel arkadaşlarıma, tezimi yazmamda bana çok yardımcı olan İnt. Dr. Ahmet Cemil ERGÜN kardeŐime sonsuz teŐekkür ederim.

ÖZET

Myoma uteri; uterusun en sık rastlanan benign tümürüdür. Endometrial polipler, endometrial dokudan köken alan, içinde farklı sayıda bez, stroma ve kan damarı içeren, üzeri epitelle kaplı lokal büyümelerdir.

Grelın, GHS-R ve grelin protein mRNA endometriumda ve myometriumda bulunduğunun gösterilmesi bu peptidlerin uterin leiomyom ve endometrial polip te eksprese edilip edilmediği myom komşuluğundaki myometrium ile polip komşuluğundaki endometrium dokusu arasında farklılık olup olmadığı, yine bu peptidlerin serum düzeylerinin polip ile myom grubu arasında farklı olup olmadığını uterin leiomyom ve endometrial polip fizyopatolojisinde olası rollerini araştırmak için bu çalışmayı planladık

Çalışma histopatolojik olarak uterin leiomyom tanısı konulan 45 olgu ile endometrial polip tanısı konulan 15 olgu üzerinde yürütüldü. Kontrol grubu olarak myom ve polip komşuluğundaki normal myometrium ile normal endometrium dokusu seçildi. Tüm gruplardaki dokular human anti grelin ve obestatin antikorları ile ayrı ayrı immünohistokimyasal yöntemle boyandı, Enzim immunoassay (EIA) ve ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Açıl grelin, desaçıl grelin, total grelin ve obestatin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak immünohistokimyasal boyama ile korelasyonu araştırıldı.

Sonuç olarak; Bu çalışma ile grelin ve obestatinin hem endometrial polipte hemde uterin leiomyomda eksprese edildiğini ilk kez ortaya koyduk. Bu iki hormonun endometrial polip ve myom etyopatogenezinde olası rollerinin aydınlatılması için daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

Anahtar Kelimeler: Uterin leiomyom, endometrial polip, ghrelin, obestatin

ABSTRACT

Investigation Of Plasma And Tissue Ghrelin And Obestatin Levels In Histopathologically Diagnosed Uterine Leiomyoma And Endometrial Polyp

Myoma uteri is a common benign tumour of the uterus. Endometrial polyps are local epithelial coated growths that are originating from endometrial tissue and containing different amount of gland, stroma and blood vessels.

We designed this study to determine the appearance of ghrelin, GHS-R, ghrelin protein m-RNA in endometrium & myometrium and the tissue around endometrium and myometrium. Also we examine the levels of these peptides in the serum of polyp and myometrium groups and wanted to investigate the role of these peptides in the pathophysiology of polyps and myomas.

This study is done on 45 patients with leiomyoma and 15 patients with endometrial polyp. Normal myometrium and endometrium are used for the control group. Tissues in all groups are dyed by anti-ghrelin and anti-obestatin antibodies. Also the tissue and serum of all cases are examined by enzyme immunoassay (EIA) and ELISA methods. The levels of acyl ghrelin, desacyl ghrelin, total ghrelin and obestatin are examined between groups and correlation between immunohistochemical dye is made.

As a result we here in demonstrated for the first time that ghrelin and obestatin are expressed in both endometrial polyp and uterin leiomyoma. More clinical studies are needed to highlight the role of these hormones in the etiopathogenesis of endometrial polyp & uterin myomas.

Keywords; Uterin leiomyoma, endometrial polyp, ghrelin, obestatin

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1-1 UTERİN LEİOMYOMA	2
1.1.1. İnsidans-Prevelans	2
1.1.2. Etyoloji	3
1.1.3. Patoloji	8
1.1.4. Klinik	12
1.1.4.1. Anormal Uterin Kanama	13
1.1.4.2. Pelvik Basınç Hissi	14
1.1.4.3. Ağrı	16
1.1.4.4. Hızlı Büyüme	16
1.1.4.5. Gebelikle İlişkili Komplikasyonlar	16
1.1.4.6. İnfertilite	17
1.1.4.7. Diğer Semptomlar	18
1.1.5. Tanı	18
1.1.6. Ayırıcı tanı	19
1.1.7. Tedavi	19
1.1.7.1. Gözlem	20
1.1.7.2. Medikal Tedavi	20
1.1.7.2.1. GnRH Agonistleri İle Tedavi	20
1.1.7.2.2. Hormonal Olmayan Tedavi	21
1.1.7.2.3. Oral hormonal Tedavi	21
1.1.7.2.3.1. Danazol	21
1.1.7.2.3.2. Selektif Östrojen-Reseptör Modülatörleri	22
1.1.7.3. Cerrahi Tedavi	22
1.1.7.4. Diğer Tedaviler	24
1.1.7.4.1. Myolizis Ve Kriomyolizis	24
1.1.7.4.2. Uterin Arter Embolizasyonu (UAE)	24
1.2. ENDOMETRİAL POLİP	25
1.2.1. İnsidans Ve Prevelans	25
1.2.2. Etyopatogenezi	25

1.2.3. Tanı	26
1.2.4. Klinik	26
1.2.4.1.Endometrial Polip Ve İnfertilite İlişkisi	27
1.2.5.Tedavi	27
1.3. GHRELİN VE OBESTATİN	27
1.3.1.Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi Ve Yapısı	28
1.3.2.Ghrelin Gen Ürünlerinin Doku Dağılımı	30
1.3.3.Dolaşımdaki Ghrelin Gen Ürünü Peptidler	30
1.3.4.Ghrelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması	32
1.3.4.1.Ghrelin Reseptörleri Ve Etki Mekanizması	32
1.3.4.2.GHS'lar Ve Grelininin Sinyal İletisi Yolları	32
1.3.4.3.Obestatin Reseptörü	33
1.3.5.Grelin Gen Ürünlerinin Etkileri	33
1.3.5.1.GH Sekresyonu	33
1.3.5.2.İştah Ve Vucut Ağırlığı	33
1.3.5.3.Gen Ürünlerinin Diğer Organ Ve Sistemler Üzerine Etkileri	34
1.3.5.4.Metabolizma	35
1.3.5.4.1.Glukoz Metabolizması	35
1.3.5.4.2.Lipid Metabolizması	36
1.3.5.5.Grelin Gen Ürünleri Ve Reprodüktif Sisteme Etkileri	36
2. MATERYAL – METOD	40
2.1.Hasta Seçimi Ve Takibi	40
2.2.Kan Ve Doku Örneklerinin Toplanması	41
2.3.İmmunohistokimyasal Yöntem	42
2.4.Enzim İmmunoassay (EIA) ve ELİSA	43
2.5.İstatistiksel Değerlendirme	44
3. BULGULAR	45
3.1. Enzim immunoassay(EIA)	45
3.2.İmmunohistokimya	60
4. TARTIŞMA	73
5. KAYNAKLAR	81
6. ÖZGEÇMİŞ	104

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Myoma Uteri Ve Diyet İlişkisi	3
Tablo 2: Leiomyom Ve Leiomyosarkom Ayırıcı Tanısı	9
Tablo 3: Leiomyomada Semptomlar	12
Tablo 4: Myomların Subfertilite Etkileri	18
Tablo 5: Myomlarda Ayırıcı Tanı	19
Tablo 6: Grelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ Ve Sistemler Üzerine Etkileri	35
Tablo 7: Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri	46
Tablo 8: Çalışma Gruplarının Serum Grelin Düzeyleri	46
Tablo 9: Çalışma Gruplarının Serum Obestatin Düzeyleri	47
Tablo 10: Subseröz Myom Ve Myometrium Gruplarının Doku Açile Grelin, Desaçile Grelin Ve Total Grelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 11: Subseröz Myom Ve Myometrium Doku Gruplarının Doku Obestatin Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 12: İntramural Myom Myom Ve Myometrium Doku Gruplarının Doku Açile Grelin, Desaçile Grelin Ve Total Grelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 13: İntramural Myom Ve Ona Komşu Myometrium Gruplarının Doku Obestatin Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 14: Submüköz Myom Ve Ona Komşu Myometrium Doku Gruplarının Doku Açile Grelin, Desaçile Grelin Ve Total Grelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 15: Submüköz Myom Ve Ona Komşu Myometrium Doku Gruplarının Doku Obestatin Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 16: Myom Ve Komşu Myometrium Gruplarının Doku Grelin Düzeyleri	50
Tablo 17: Myom Ve Komşuluğundaki Normal Myometrium Çalışma Gruplarının Doku Obestatin Düzeyleri	50
Tablo 18: Proliferatif Ve Sekretuar Dönemdeki Endometrial Polip Gruplarındaki Olguların Doku Grelin, Düzeylerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 19: Endometrial Polip Dokularında Obestatinin Sekretuar Ve Proliferatif Dönem Bakımından Doku Düzeyinde Karşılaştırılması	51

Tablo 20: Endometrial Polip Komşuluğundaki Endometrium Dokularında Açile Grelin, Desaçile Grelin Ve Total Grelin Düzeylerinin Sekretuvar Ve Proliferatif Dönem Açısından Doku Düzeyinde Karşılaştırılması	52
Tablo 21: Endometrial Polip Komşuluğundaki Endometrium Dokularında Obestatinin Sekretuvar Ve Proliferatif Dönem Açısından Doku Düzeyinde Karşılaştırılması	52
Tablo 22: Proliferatif Dönemdeki Endometrial Polip Ve Endometrium Gruplarının Doku Açile Grelin, Desaçile Grelin Ve Total Grelin Düzeylerinin Karşılaştırılması.	52
Tablo 23: Endometrial Polip Grubu İle Komşuluğundaki Endometrium Grubu Proliferatif Döneme Göre Olguların Doku Obestatin Düzeylerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 24: Sekretuvar Dönemdeki Endometrial Polip Ve Endometrium Gruplarının Doku Açile Grelin, Desaçile Grelin Ve Total Grelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 25: Sekretuvar Dönemdeki Endometrial Polip Ve Endometrium Gruplarının Doku Obestatin Düzeylerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 26: Tüm Myom Ve Myometrium Doku Grupları İle Proliferatif Dönem Endometrial Polip Grubunun Doku Açile Grelin, Desaçile Grelin Ve Total Grelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 27: Tüm Myom Ve Myometrium Doku Grupları İle Proliferatif Dönem Endometrial Polip Grubunun Doku Obestatin Düzeylerinin Karşılaştırılması.	55
Tablo 28: Tüm Myom Ve Myometrium Doku Grupları İle Sekretuvar Dönem Endometrial Polip Grubunun Doku Açile Grelin, Desaçile Grelin Ve Total Grelin Düzeylerinin Karşılaştırılması.	56
Tablo 29: Tüm Myom Ve Myometrium Doku Grupları İle Sekretuvar Dönem Endometrial Polip Grubunun Doku Obestatin Düzeylerinin Karşılaştırılması	56

Tablo 30: Tüm Myom Ve Myometrium Doku Grupları İle Proliferatif Dönem Endometrial Polip Grubunun Doku Açile Grelin, Desaçile Grelin Ve Total Grelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 31: Tüm Myom Ve Myometrium Doku Grupları İle Proliferatif Dönemdeki Endometrium Grubunun Doku Obestatin Düzeylerinin Karşılaştırılması	58
Tablo 32: Tüm Myom Ve Myometrium Doku Grupları İle Sekretuar Dönem Endometrium Grubunun Doku Açile Grelin, Desaçile Grelin Ve Total Grelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	58
Tablo 33: Tüm Myom Ve Myometrium Doku Grupları İle Sekretuar Dönemdeki Endometrium Grubunun Doku Obestatin Düzeylerinin Karşılaştırılması	59
Tablo 34: İmmünohistokimyasal Olarak Grupların Ortalama Grelin Ve Obestatin Ekspresyonu	70
Tablo 35: İmmünohistokimyasal Olarak Myom Ve Myometrium Gruplarında Grelin Ve Obestatinin Düz Kas Hücrelerinde Ekspresyon Derecesi	71
Tablo 36: İmmünohistokimyasal Olarak Proliferatif Ve Sekretuar Faza Göre Endometrial Polip Ve Endometrium Gruplarında Grelin Ve Obestatinin Bez epitelyumlerinde Ve Stromada Ghrelin Ve Obestatin Pozitifliği Ekspresyon Derecesi	72

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Leiomyoma etiopatogenezinde polipeptid yapıdaki faktörlerin etkileri	7
Şekil 2: Myomların lokalizasyonuna göre isimlendirilmesi	9
Şekil 3: Ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları	28
Şekil 4: Ghrelinin'in 28 aminoasitlik moleküler yapısı	29
Şekil 5-a: Subseröz myom (GrupIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir	60
Şekil 5-b: Subseröz myom komşuluğundaki myometrium (GrupIb) düz kas hücrelerinde sitoplazmik zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir	61
Şekil 6-a: Subseröz myom (GrupIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir.	61
Şekil 6-b: Subseröz myom komşuluğundaki myometrium (GrupIb) düz kas sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir	62
Şekil 7-a: İntramural myom (GrupIIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir	62
Şekil 7-b: İntramural myom komşuluğu myometrium (GrupIIb) da düz kas sitoplazmik hücrelerde zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir	63
Şekil 8-a: İntramural myom (GrupIIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir	63
Şekil 8-b: İntramural myom komşuluğu myometrium (GrupIIb) da düz kas sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir	64
Şekil 9-a: Submüköz myom (GrupIIIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir	64
Şekil 9-b: Submüköz myom komşuluğundaki myometrium (GrupIIIb) düz kas sitoplazmik hücrelerde zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir	65
Şekil 10-a: Submüköz myom (GrupIIIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir	65

Şekil 10-b: Submüköz myom komşuluğundaki myometrium (GrupIIIb) düz kas sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir	66
Şekil 11-a: Proliferasyon fazında Endometrial polip (GrupIVaI) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada ghrelin poiztifliği	66
Şekil 11-b: Sekresyon fazında Endometrial polip (GrupIVaII) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada güçlü ghrelin poiztifliği	67
Şekil 12-a: Proliferasyon fazında Endometrial polip (GrupIVaI) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada obestatin poiztifliği	67
Şekil 12-b: Sekresyon fazında Endometrial polip (GrupIVaII) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada ghrelin poiztifliği	68
Şekil 13-a: Proliferasyon fazında Endometrium (GrupIVbI) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada ghrelin poiztifliği	68
Şekil 13-b: Sekresyon fazında Endometrium (GrupIVbII) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada ghrelin poiztifliği	69
Şekil 14-a: Proliferasyon fazında Endometrium (GrupIVbI) glandüler epitelyumlerinde ve stromada güçlü obestatin poiztifliği	69
Şekil 14-b: Sekresyon fazında Endometrium (GrupIVbII) özellikle glandüler epitelyumlerinde çok güçlü obestatin poiztifliği	70

KISALTMALAR LİSTESİ

- EGF** : Epidermal büyüme faktörü
- TGF α** : Transforming büyüme faktörü alfa
- TGF- β** : Transforming büyüme faktörü beta
- IGF** : İnsülin-benzeri büyüme faktörü
- PDGF** : Trombosit derive büyüme faktörü
- ER α** : Östrojen reseptör alfa
- Er β** : Östrojen reseptör beta
- mRNA** : Mesenger ribonükleik asit
- EP** : Endometrial polip
- GH** : Büyüme hormonu
- GHS-R** : Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
- d (7)** : 7. kromozomda delesyon
- t (12-14)** : 12. ve 14. kromozomlarda translokasyon
- DNA** : Deoksiribonükleik asit
- P450** : Sitokrom p450 enzim sistemi
- GnRH** : Gonadotropin relasing hormon
- GnRH a** : Gonadotropin relasing hormon agonisti.
- LH** : Luteinleştirici hormon
- FSH** : Follikul stimulan hormon
- RU-486** : Mifepriston
- PR-A** : Progesteron reseptör-A
- PR-B** : Progesteron reseptör-B
- bcl-2** : İnsanda 18.kromozoma yerleşmiş apoptozisi engelleyen bir gen

kDa : Kilo dalton (ağırlık birimi).

TNF- α : Tümör nekroz faktör- α

EGF : Epidermal büyüme faktörü

EGF R : Epidermal büyüme faktörü reseptörü

VEGF : Vasküler endotelial büyüme faktörü

P53 : Tümör protein 53, tümör süpresör gen

6-keto-PGF1 α : 6-keto-prostaglandin F1 alfa mediatörü

PGI₂ : Prostatiklin

TXA₂ : Tromboksan A₂

TXB₂ : Tromboksan B₂

MRI : Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi

GİS : Gastro intestinal sistem

LAVH : Laparoskopik asiste vajinal histerektomi

UAE : Uterin arter embolizasyonu

IVF : İn vitro fertilizasyon

GPR39 : G protein-coupled receptor 39

ng/L : Nanogram/litre

pg/l : Pikogram/litre

VKİ : Vücut kitle indeksi

GSR : Büyüme hormonu sekresyon reseptörü

Ca⁺² : Kalsiyum

Na : Sodyum

IP3 : İnosital tri fosfat

DAG : Diaçil gliserol

- GHRP-6:** Büyüme hormonu salgılatıcı peptid-6
- NPY** : Noropeptid Y
- AGRP** : İştah etkili protein
- GPCR** : G protein-coupled receptor
- ARC** : Hipotalamik arkuat nukleus
- AMPK** : Adenozin monofosfat kinaz
- HPG** : Hipotalamo-pituiter- gonad
- CL** : Corpus luteum
- PBS** : Phosphate-buffered solusyonu
- rpm** : Santrifuj de dakikadaki devir sayısı
- ABC** : Avidin-biyotin-peroksidaz kompleks
- H2O2** : Hidrojen peroksit
- AEC** : Aminoetil Karbazol
- EVT** : Extravillus trofoblast
- RT-PCR:** Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
- ELİSA** : Enzyme-linked immunosorbent assay
- CRF** : Kortikotropin salgılatıcı faktör
- IL-11** : İnterlökin 11

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Myoma uteri; uterusun en sık rastlanan benign tümörüdür. Bütün premenapozal kadınların %20-77'sinde oluşur. Tüm histerektomilerin %30'nun nedenidir (1). Myomlar benign hormon bağımlı tümörlerdir. Karşılanmamış estrogen bulunan durumlarda myomların görülme sıklığı artabilmektedir. Ayrıca endojen estrogen düzeyini azaltan ve progesteron düzeyini artıran herhangi bir faktör myom riskini azaltır (örnek olarak gebelik ve oral kontraseptif kullanımı verilebilir) (2). Leiomyoma başlıca myometriyumun düz kas hücrelerinden oluşmasına rağmen, çeşitli miktarda fibröz konnektif doku da içermektedir. Etiyopatogenez de; sitogenetik anormallikler, çeşitli büyüme faktörleri (EGF, IGF, PDGF, vb.), hormonal faktörler, suçlanmıştır. Yapılan pek çok çalışma östrojenin leiomyomaların büyüme ve tümör oluşumu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β) üzerinden hücredeki etkilerini gösterir (3). ER α ve ER β mRNA, myometriyum ve leiomyomada eksprese edilmektedir (4, 5). ER α ve ER β mRNA düzeyi myometriyumla karşılaştırıldığında leiomyomalarda daha yüksektir. Leiomyomalarda normal endometriyumla karşılaştırıldığında pek çok östrojen regüle eden genin (konneksin 43 gapjunction protein, tip I ve tip III kollajen, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), paratiroid hormon benzeri peptit ve progesteron reseptör genleri) ekspresyonunun arttığı görülmüştür (6). Sekretuar fazda daha yüksek konsantrasyonlarda EGF tespit edilmiştir. Progesteron leiomyoma hücrelerinde EGF yapımını artırır. Östrojende hücrelerde EGF-reseptörü miktarını artırır. Östrojen ve progesteron kombinasyonunun mitojenik aktiviteyi uyarmasının, leiomyomada EGF ve EGF reseptör ekspresyonuyla olduğu düşünülmektedir (7). Leiomyomada progesteron reseptör mRNA ve protein düzeyleriyle birlikte, komşu myometriyumda proliferasyonla ilişkili antijen Ki-67 seviyesi de artmıştır (8).

Endometriyal polipler, endometriyumun benign proliferatif lezyonları olup, daha çok rutin cerrahi patoloji inceleme ile tanısı konulmaktadır. EP'in histolojik paterni, sıklıkla düzensiz proliferatif glandlara eşlik eden damar duvarı kalın fibrotik stroma şeklinde karşımıza çıkmaktadır. EP'ler soliter, multipl sayıda olabilirler. Bununla birlikte servikal polipler ile birliktelik gösterebilirler (9).

Endometriyal proliferasyon ve endometriyal farklılaşmada östrojen ve progesteronun etkileri bilinmektedir. Poliplerdeki glandüler epitelyumyal dokuda östrojen ve progesteron ekspresyonu, normal endometriyum dokusundan pek farklı değildir. Bu sebeple EP gelişiminde ve büyümesinde östrojenin parsiyel bir etkinliği olduğu düşünülmektedir (10). Yine tamoksifen kullanan meme kanserli olgularda endometrial polip sıklığında artma olması östrojen ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (11). Görüldüğü üzere myom ve endometrial polip etyopatogenezinde çok çeşitli faktörler üzerinde durulmuş özellikle hormonal faktörler ve çeşitli büyüme faktörleri ilgi uyandırmıştır. Ghrelin ekspresyonu ve onun fonksiyonel reseptörü GHS-R özellikle hormon bağımlı tümörler başta olma üzere değişik kanser türlerinde tespit edilmiştir. Bizde bu çalışmamızda histopatolojik olarak uterin leiomyom ve endometrial polip tanısı konulan olgularda ghrelin ve obestatin ekspresyonunu araştırıp, bu peptidlerin uterin leiomyom ve endometrial polip etyopatogenezinde olası rolünü tartışmayı amaçladık.

1-1 UTERİN LEİOMYOMA

1.1.1. İnsidans-Prevalans

Üreme çağındaki kadınların %20-30'da görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık histerektomi endikasyonudur (1). Leiomyomlar kadın üreme sistemindeki patolojik gelişmenin en sık rastlanılan formunu oluşturmaktadır. Uterin leiomyomlar en çok 5.dekaddaki kadınlarda izlenmektedir. Menapoz 50 yaştan sonraya ertelenecek olursa, uterin leiomyomların tüm kadınların hemen hemen %40'ını etkileyeceği ileri sürülmüştür (12). Leiomyomaların gerçek insidansının saptanması oldukça güçtür. Bu tümörler oldukça büyük boyutlarda olmasına rağmen semptomsuz olabileceği gibi, çok küçük boyutlarda semptomlara neden olabilir. Tüm histerektomi materyallerinin patolojik incelenmesinde leiomyoma insidansı % 77'ye çıkmaktadır (13). İskandinavya çalışmasında; 25-40 yaş arası asemptomatik kadınlar ultrasonografi eşliğinde değerlendirilmiş, leiomyoma prevalansının bu kadınlarda % 5.4 olduğu ve prevalansın yaşla birlikte arttığı saptanmıştır(14). Siyah ırkta, beyaz ırka göre 3 kat daha fazla gözlenir. Uterin leiomyomalı olguların aile öykülerinde de leiomyomaya sıklıkla rastlanmaktadır (15). Hastaların birinci derece kadın akrabalarında yeni bir myom saptanma olasılığı 2.2 kat daha fazladır. Birinci derece

akrabalarda %24.7 oranında prelinik evrede myomlar saptanabilir. İnsidans yaklaşık olarak 12.8/1000 civarındadır (16, 17). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar myoma uteri ile infertilite hikayesi, obezite arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir, negatif yönde ilişki parite, son doğum sırasında yaş, sigara içimi (19 yıl ve daha üzeri kullanımda etkili gibi görünmektedir) arasında bildirilmiştir (18). Üreme çağındaki kadınların %20-25 kadarında klinik belirti verirler. Sanılanın aksine daha sık görülebilecek tümörlerdir (19).

1.1.2. Etyoloji

Kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak myomlar benign hormon bağımlı tümörlerdir. Karşılanmamış östrojen bulunan durumlarda myomların görülme sıklığı artabilmektedir. Ayrıca endojen östrojen düzeyini azaltan ve progesteron düzeyini artıran herhangi bir faktör myom riskini azaltır (örnek olarak gebelik ve oral kontraseptif kullanımı verilebilir) (2). Diyet ve östrojen seviyeleri arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir. Taze sebze ve meyveler isoflavonoidler içerir, bunların orta derecede östrojenik aktivitesi vardır. Flavonoidler vücutta östrojenle etkilerini kompetatif inhibisyonla engellerler. Bu etkiden dolayı sebze ve meyvelerin meme ve endometrium kanserine karşı koruyucu etkisi olabileceği düşünülmektedir. Vejeteryenlerle normal toplum karşılaştırıldığında, vejeteryenlerde plazma östrojen düzeyleri %15-20 oranında daha az olarak bulunur. Chiaffarino (20) yaptığı bir çalışmada biftek, kırmızı et ve salam kullanımı ile myoma uteri arasında ilişki saptamışlardır. (Tablo 1)

Tablo 1 : Myoma uteri ve diyet ilişkisi

Tüketilen gıda	Rölatif risk
Kırmızı et	1.8
Yeşil sebze	0.6
Meyve	0.9
Salam	1.9

Leiomyoma başlıca myometriyumun düz kas hücrelerinden oluşmasına rağmen, çeşitli miktarda fibröz konnektif doku da içermektedir. Tek bir neoplastik hücrenin monoklonal çoğalması ile oluşur ve tek bir hücre popülasyonu içerir (21).

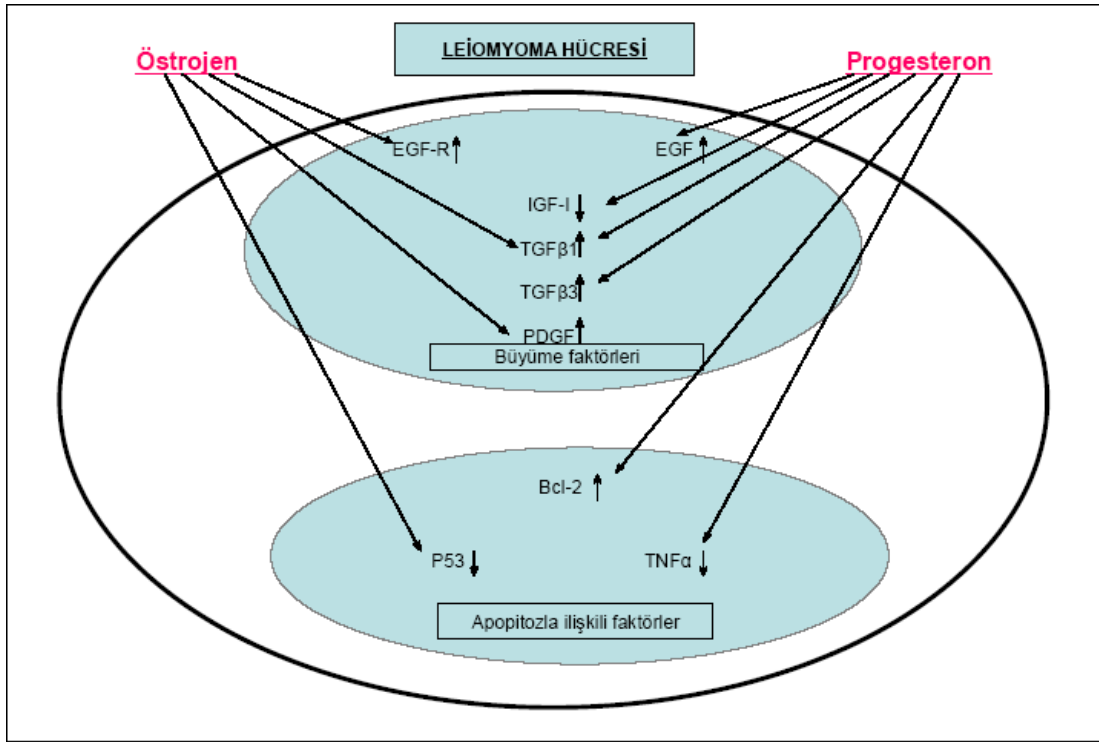
Leiomyomaların yaklaşık % 40-50'sinde tümör spesifik kromozomal anormallikler tespit edilmiştir. Bu anormallikler içinde t(12-14) (q15;q23-24), del(7) (q22q32) trizomi 12 ve 3q'nun delesyonuna rastlanır. Bu genetik değişiklikler dokunun östrojen ve progesteron cevabını etkiler. Fakat bu genetik değişikliklere neden olan faktörler bilinmemektedir (15, 22, 23). Bu moleküler değişiklikler tümörün biyolojik davranışını belirler; örneğin, sitogenetik anormalliklerde artma tümörün boyutunda artma ile ilişkilidir (24). Karyotipi anormal olan myomların DNA içeriği diğerlerine göre düşüktür ve diğerleri gibi GnRH ile tedaviden sonra görülen DNA içeriğinde azalma bu tümörlerde görülmez. Buna dayanarak anormal karyotipi olan myomların steroid hormonların daha az bağımlı olduğu ileri sürülmüştür (25). Büyük myomlarda t (12;14)anormalliği saptanırken küçük myomlarda delesyon (7) saptanır (25). Parite ve karyotip değişiklikleri arasında da ilişki saptanmamıştır. Myomların boyutu arttıkça sitogenetik anormallikler artarken, submüköz myomlarda sitogenetik anormallikler belirgin olarak azdır. Submüköz myomlarda progesteron ve östrojen reseptörleri subseröz myomlara göre daha fazladır (25).

Yapılan pek çok çalışma östrojenin leiomyomaların büyüme ve tümör oluşumu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (7), Östrojen, spesifik nükleer reseptörlerine bağlanarak hedef hücrede fizyolojik etkilerini gösterir. Bu reseptörler östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β)'dir. (3) ER α ve ER β mRNA, myometriyum ve leiomyomada eksprese edilmektedir (4, 5). ER β 'nin aktivasyon derecesi ER α 'dan düşük olmasına rağmen, her iki reseptör hedef genlerde transkripsiyonu uyarır (26). ER α ve ER β mRNA düzeyi myometriyumla karşılaştırıldığında leiomyomalarda daha yüksektir. Leiomyomalarda normal endometriyumla karşılaştırıldığında pek çok östrojen regüle eden genin (konneksin 43 gapjunction protein, tip I ve tip III kollajen, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), paratiroid hormon benzeri peptit ve progesteron reseptör genleri) ekspresyonunun arttığı görülmüştür (6). Androjenden östrojen sentezini katalize eden ve bir östrojen sentetaz olan aromataz P450 leiomyomada büyümenin desteklenmesinde rol oynar. GnRH agonist tedavisinin aromataz P450 enzimini inhibe ederek leiomyomalarda regresyona neden olduğu savunulmaktadır (27, 28). Östrojen, mitojen-aktive eden protein kinaz yolunu ve hücre içi proteinlerin (büyüme ile ilişkili protein, fosfatidilinozitol 3-kinaz, fosfolipaz C, trombosit-derive büyüme

faktörü) protein kinaz fosforilasyonu ile leiomyoma hücrelerinde mitojenik etki yapar. Bununla birlikte östrojen aktivasyonu ile epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü ve trombosit-derive büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin salınımına aracılık eder (2, 29-32). Leiomyoma patogenezinde progesteron önemli rol oynar (33, 34). Progesteron leiomyomalarda mitotik aktiviteyi ve proliferasyonu stimüle eder (7). Kawaguchi ve arkadaşları siklusun sekretuar fazında leiomyomalarda mitotik aktivitenin arttığını ve leiomyoma büyümesinin progesteron düzeylerinden etkilendiğini savunmuşlardır (35). Leiomyomada progesteron reseptör mRNA ve protein düzeyleriyle birlikte, komşu myometriuma proliferasyonla ilişkili antijen Ki-67 seviyesi de artmıştır (8). Tiltman medroksiprogesteron asetat tedavisinin, tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında mitotik aktiviteyi arttırdığını yayınlamıştır (36). Diğer yandan progestinler GnRH agonistinin yol açtığı leiomyoma küçülmesini inhibe eder (37, 38). Progesteron antagonisti olan mifepriston (RU-486) ile yapılan tedavi direkt antiprogestin etkisiyle leiomyomanın regresyonuna neden olmaktadır. Bu bulgular progesteronun leiomyoma büyümesinde önemli rol aldığını desteklemektedir (7). Progesteron reseptörünün progesteron reseptör-A (PR-A) ve progesteron reseptör-B (PR-B) olmak üzere iki formu vardır. Her iki reseptör izoformu farklı biyolojik fonksiyonlar sergilemesine karşın, bu reseptörlerin fonksiyonları ligand aktive eden transkripsiyon faktörleri gibidir. PR-A ve PR-B'nin her ikisi de leiomyomada ve myometriuma izole edilmiştir. PR-A ve PR-B leiomyomada komşu myometriuma göre daha yüksek bulunur (39, 40). Daha baskın olan reseptör tip PR-A'dır. GnRH agonisti, leiomyomada PR-A ve PR-B ekspresyonuna ve PR-B mRNA düzeylerinde down-regülasyona neden olur (40, 41). İlginç olarak leiomyoma yüzeyinde PR-B mRNA'nın aşırı salınımı bulunmuştur. Progesteronun aracılık ettiği leiomyoma büyümesinden PR-B ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (42). Bununla birlikte PR-A düzeylerinin neden yüksek olduğu bilinmemektedir. (7) leiomyomaların büyümesinde polipeptid yapılı büyüme faktörleri üzerinde durulmaktadır. Polipeptid yapılı büyüme faktörleri; epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü-alfa (TGF α), insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF), trombosit derive büyüme faktörü (PDGF) ve anjiogenetik faktörlerdir (7). Epidermal büyüme faktörü 6-kDa ağırlığında polipeptid yapılı bir moleküldür. EGF, 17 β -östradiol aracılığıyla tüm

genital sistemde büyümeye neden olur (43). Leiomyomada, komşu myometriuma oranla sekretuar fazda daha yüksek konsantrasyonlarda EGF tespit edilmiştir. Progesteron leiomyoma hücrelerinde EGF yapımını artırır. Östrojende hücrelerde EGF-reseptörü miktarını artırır. Östrojen ve progesteron kombinasyonunun mitojenik aktiviteyi uyarmasının, leiomyomada EGF ve EGF reseptör ekspresyonuyla olduğu düşünülmektedir (7). Yani Östrojen ve progestinler leiomyom oluşumunda birbirlerini tamamlayıcı gibi görünmektedirler (44). GnRH agonistleriyle tedavi, EGF bağlanma bölgesinde azalmaya neden olur (43). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) pek çok hücrede büyüme, farklılaşma ve büyüme hormonunun biyolojik etkilerine aracılık eden anabolik ajandır. Leiomyomalarda myometriuma karşılaştırıldığında IGF-I konsantrasyonu ve IGF-I reseptör mRNA seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (31, 45). Hücrenin yaşamsal genlerinden biri olan bcl-2 proto-onkogeni, replikasyonu arttıran ve apoptozisi önleyen bir protein üretir. bcl-2 protein ekspresyonu leiomyomalarda artmıştır ve bu etki progesteron ile beraber iyice artar (46). IGF-I'in leiomyomalarda hücre proliferasyonuna neden olması yanında, Bcl-2 gen ekspresyonu ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) down-regülasyonu yaparak apoptozu inhibe ettiği bilinmektedir (43) IGF-I, bu etkilerini östrojen aracılığıyla progesteron reseptörlerini arttırarak göstermektedir. Bu nedenle IGF-I reseptör mRNA'sı menstrüel siklusun geç proliferatif fazında tespit edilmektedir (7, 31). Hücre kültürü çalışmalarında progesteron eklenen leiomyoma hücrelerinde, tedavi eklenmeyen grup ile karşılaştırıldığında, IGF-I reseptör mRNA ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (47). Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) dokularda morfogenezis ve büyümeyi uyaran ve pek çok alt tipi olan proteindir (48). Fibronektin ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini arttırarak etkisini gösterir. TGF- β siklusun sekretuar fazında myometrium ve leiomyomada yüksek konsantrasyonda bulunur (7). Trombosit derive büyüme faktörü (PDGF) fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde potansiyel mitojendir. Leiomyoma büyümesinde önemli rol oynar. Endotelin ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi anjiogenetik faktörler anjiogenezi ve direk mitojenik aktiviteyi arttırarak leiomyomada tümör büyümesine neden olurlar (7). Leiomyomlarda en yaygın eksprese olan anjiogenik faktörler VEGF ve adrenomedullin'dir, bunlar normal myometriuma göre leiomyomda up-regüle olmuşlardır. Adrenomedullin ekspresyonu

hem leiomyom hemde myometriumdaki vaskuler dansite ve endotelial hücre proliferasyonu ile ilişkili gibi görünmektedir. Bu yüzden leiomyomlarda adrenomedullin anti-angiogenik tedavinin hedefi olarak belirtilmiştir (49). Heparin bağlayan büyüme faktörü leiomyom oluşumunda ilişkili olup, fibroblast ve düz kas hücrelerinde mitojeniktir. EGF den daha potenttir ve EGF reseptörlerine daha fazla affinite gösterir (50). Leiomyomlarda bol miktarda ekstraselluler matrix bulunur, bu yüzden bu tümörler fibroid olarak adlandırılırlar. Leiomyomların mitotik indeksi düşük olmasına rağmen hızlı bir şekilde büyüebilirler. Bu durum büyümede mitoz dışında başka bir mekanizmayı düşündürür, bu da ekstraselluler matrixin içeriğinin değiştirilmesi ve remodelling dir (51). Leiomyomaların etiopatogenezi şekil 1 'de gösterilmiştir



Şekil 1 : Leiomyoma etiopatogenezinde polipeptid yapıdaki faktörlerin etkileri (7)

Myomların oluşumunda fetal dönemde meydana gelen olaylarda suçlanmıştır. Düz kas hücreleri endoderm (sindirim ve üriner sistem duktusları) ve mezoderm (müllerian duktus) kökenli duktuslardan orjin almaktadır. Mezoderm kökenli (30. gestasyonel haftaya kadar devam eder) düz kas hücreleri endoderm kökenli (12.

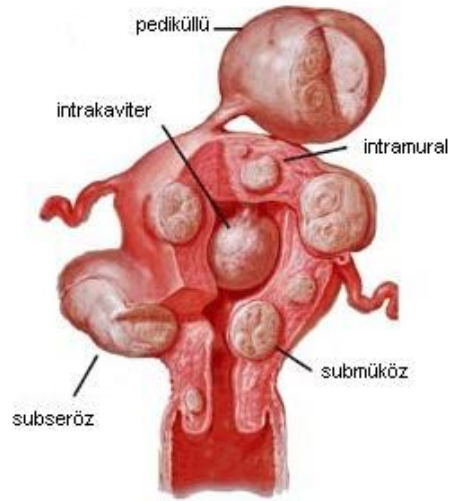
gestasyonel haftaya kadar devam eder) olanlara kadar daha yavaş gelişir. Bu yüzden mezodermal kökenli diferansiye olmayan bu hücreler fetal periyoda daha uzun stabil olmayan bir döneme sahiptirler ve birçok faktör tarafından etkilenebilirler. Bu dönemde bilinmeyen faktörlerin etkilemesi sonucu leiomyomların progenitör hücrelerinin meydana geldiğine ve bunların hem östrojen hem de progesteron baskın dönemlerde (menarj sonrası) büyüdüğü öne sürülmüştür (52). Bu teori kökeni in vitro myoma ve normal myometrium hücre kültürleri ile yapılan çalışmalardan alır. Bunlarda her iki hücre grubu da östrojen ve progestinlere benzer yanıt vermişlerdir (53). Değişmiş büyüme faktörleri ekspresyonunun bir sonucu kendini dilate venöz pleksuslarla gösteren anormal damarlanmadır. Morfolojik özellikler fibroblast büyüme faktörü ve endotelial büyüme faktörü gibi anjiyogenezin basit düzenleyicileri sonucu olabilir. Bu nedenler submukoz myom da gözlenen masif menstruel kanamanın sebebi olabilir (54).

1.1.3. Patoloji

Leiomyomlar iyi sınırlı, sert, yuvarlak ve gri beyaz renkte tümörlerdir. Kesit yüzeyinde kabarık ve birbirinin içine girmiş gibi görünürler. Bazı bölgelerinde yumuşama ve sarı-kahverengi renk değişimi görülebilir, bu bölgeler kırmızı dejenerasyon alanlarıdır (55). İğsi hücrelerden meydana gelen bir tümördür. Hücreler birleşerek uzun şeritler oluşturur ve bunlar birbirinin içine girmiştir. Hücrelerin oluşturduğu yapı normal myometriuma benzer. Mitotik figürler nadir olarak görülür (bkz. tablo 2) (55). Mitoz artışı olmadan atipi ve dev hücreler görülebilir. Tümör etrafındaki hücreler konsentrik olarak düzleşmiştir, etrafındaki fibröz dokudan dolayı kapsüllü olmamasına rağmen kapsüllüymüş gibi görünür (pseudocapsule). Kanlanma tümörün periferinden olur, tümörün merkezi rölaf olarak avaskülerdir bu yüzden tümörün merkezinde nekroz ve dejenerasyon görülebilir.

Tablo 2: Leiomyom ve Leiomyosarkom ayırıcı tanısı (55)

ÖZELLİK	LEİOMYOM	LEİOMYOSARKOM
Sayı	>1	1 (%50-75)
Çap	<10cm	Genellikle >10cm
Tümör sınırları	Regüler ve düz	İrregüler ve belirsiz
Kesit yüzeyi	“Whorled”	Yumuşak
Renk	Beyaz	Sarı/açık kahverengi
Kanama	Nadir	Sık
Nekroz	Nadir	Sık



Şekil 2: Myomların lokalizasyonuna göre isimlendirilmesi (56).

Myomlar bulunduğu yere göre sınıflandırılırlar (56). (Şekil 2) Uterinkorpusta yerleşenler *intramural* (en sık yerleşim), subseröz (peritonun viseral tabakasının altında) veya submüköz (endometriumda) olabilirler. Uterusta myomlar en sık olarak korpusta %91.2, ardından istmik bölgede %7.2 ve serviksta %2.6 yerleşirler. İstmik yerleşimli myomlar daha sık olarak ağrı ve üriner semptomlara yol açarlar. *Kugel myomu* ise uterusu diğer tümörlerden farklı olarak simetrik büyüten myomlara verilen isimdir. (“*Kugel*” almanca top anlamına gelmektedir.) Subseröz ve submüköz myomlar pediküllü ve dolayısıyla hareketli olabilirler. Nadir olarak pediküllü submüköz myomlar servikal kanaldan dışarı uzanabilirler. Submüköz myomların hepsi semptomatik olmasalarda genellikle semptomatiktirler.(55) Myomların daha nadir görüldüğü diğer yerler arasında serviks, intraligamenter yerleşim, paratubal yerleşim gelir (57). Bazen pediküllü subseröz myomlar uterustan ayrılır ve başka intraabdominal organlardan beslenmeye başlarlar, bunlara *parazitik myom* adı verilir. Bu durum enfarkt ve sonrasında inflamasyona bağlı yapışıklıkların gelişmesiyle açıklanabilir. Parazitik myomlar barsaklara yapışarak GİS kanamasına neden olabilirler. Parazitik myomlar yaygın olduğunda İntraperitoneal leiomyomatosis (*Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata*) olarak adlandırılır (58).

Peritoneal leiomyomatozis implantları genellikle 2cm den küçüktür ve hemen her zaman genç kadınlarda gebelik, steroid kullanımı gibi östrojenlerin arttığı durumlarda görülür. Bu hastalarda postpartum spontan regresyon bir kuraldır. Retroperitoneal yerleşimli parazitik myomlar ise üreter obstrüksiyonuna yol açabilirler (59). Leiomyomlarda vasküler invazyon görülebilir (*intravasküler leiomyomatosis*), vena cava aracılığıyla (*intracaval leiomyomatosis*) sağ atriuma kadar ulaşabilir. *Benign metastaz yapan myomlar* en sık olarak akciğere yerleşirler (60). Yapılan X-kromozomu inaktivasyonu çalışmalarının benzer olması nedeniyle akciğerdeki bu tümörlerin uterustan köken aldığını ve lezyonların metastatik olduğu gösterilmiştir (61). Leiomyomlar benign tümörler olmalarına rağmen değişik derecelerde meydana gelebilen iskemik nekrozlardan dolayı malign tümörlere benzer görünüm alabilirler. İntravasküler leiomyomatosis intrakardiak büyüme söz konusu (ise ”*benign metastazing leiomyom*” olarak adlandırılır) olmadığında hemen her zaman benign bir durumdur ve bunun düşük gradeli endometrial stromal sarkomlardan ayırımı zor olabilir. Malign benign ayırımında sıklıkla mitotik indeks

sitolojik atipi derecesi, tümör hücresi nekrozo (koagülasyon nekrozu) kullanılır (62). Mitotik indeksi 5-15 arasında olan tümörlerin bazıları agresif davranış gösterebilir, bu yüzden bunlar ”*smooth muscle tumor of uncertain potential* ” olarak isimlendirilir. Ayrıca bazı tümörlerde belirgin hücresel atipi görülsede malign davranış görülmez, bunlar ise “*symplastik leiomyom*” olarak adlandırılır (63). Leiomyomaların ekstrasellüler matriksi çoğunlukla kollajenden oluşur fakat, proteoglikan ve fibronektin de içerirler. Tip I kollajenin tip II kollajene oranı da yüksektir. Proteoglikanlar leiomyoma hücreleri arasında hidrate alan sağlarlar. Fibronektin leiomyoma hücreleri ve ekstrasellüler matriks arasında adezyona aracılık eden glikoproteindir (15). Leiomyomalarda en sık gözlenen değişiklik; *hyalen dejenerasyon dur*. Zamanla sıvı içeren alanlar ve sıvı ya da jelatinöz materyal içeren kistik kaviteleler oluşur. Sonrasında kan akımında azalma ve iskemik nekroz gelişir; kalsiyum, fosfat ve karbonatlar leiomyomada depolanır. Bu kalsiyum depolanmaları tümörün periferinde ise, leiomyoma kalsifik kisti andırır. Dejeneratif değişiklik devam ederse leiomyomada solid kalsifikasyon oluşur ve “*rahim taşı*” olarak isimlendirilir. Kalsifiye leiomyomalar yaşlılarda, zencilerde ve saplı subseröz leiomyomalarda daha sık görülür (15). Hyalin dejenerasyon sarkomlarda görülen koagülasyon nekrozuyla karıştırılmamalıdır (64). Leiomyomalarda enfeksiyonla sonuçlanacak değişiklikler görülebilir. Uterin kaviteye veya vajene protrüze olan *submüköz leiomyomalar* en sık enfekte olanlardır. Saplı submüköz leiomyomalar endometriumdandan çıkarak, yüzeyleri ülser ve enfekte olur. Endometrit olduğu zaman tüm uterus tutulabilir. Mikroskopik veya bariz apseler gözlenebilir. Enfeksiyon etkeni *streptokoklar ve bakteroides fragilistir*. Parametrit, peritonit ve septisemi ile sonuçlanabilir (15). Leiomyomalarda ki enfeksiyöz değişiklikler (“*pyomyoma*”) daha çok gebelikle ilişkili veya postmenapozal dönemdedir. Myomlarda gebelik ve sonrasında oluşan kanama ve nekrozun pyomyom gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmüştür (65). Kan akımındaki engele bağlı leiomyomalarda nekroz oluşabilir. Sıklıkla subseröz saplı leiomyomaların kendi etrafında dönmesi sonucu oluşur. Nekroz bazen büyük tümörlerin ortasında kötü kan dolaşımı nedeniyle de olabilir. Nekrotik leiomyoma koyu renkli ve içi hemorajiktir. Buna *kırmızı* ya da *karneöz dejenerasyon* denir ve özellikle gebelikte gözlenir. Tümörün hızlı büyümesi nedeniyle kan dolaşımının yetersizliği sonucu oluşur (15).

Gebelerin %0.1-3.9 kadarında myom görülebilir ve bunlarında %10 kadarında kırmızı dejenerasyon vardır (66). Oldukça önemli, fakat nadir görülen dejenerasyon şekli *sarkomatöz dejenerasyondur*. Leiomyomada sarkom insidansı oldukça farklı rapor edilmiştir. Montague ve arkadaşlarının 13.000 leiomyomalı olguda yayınladığı insidans %0.29'dur (15, 67). Sarkomatöz değişikliğin gerçek sıklığını bulmak oldukça zordur. Mikroskopik leiomyomalar oldukça yaygın görülürler ve bu olgular sıklıkla cerrahi yöntemle tedavi edilmezler. Uterin sarkom tanısını koymak oldukça zordur. Bazı patologlar mitoz sayısına bakarak karar verirler. 10'luk büyütmede tüm tümör alanında beşten daha az mitoz varsa bu tümör benign olarak değerlendirilir. 10'luk büyütmede mitoz ondan fazla ise malign olarak değerlendirilir. Diğer patolojlara göre; mitoz sayısı önemlidir, fakat nükleer hiperkromazi, nükleer pleomorfizm ve dev hücrelerin bulunması da tanıda gereklidir (15)

1.1.4. Klinik

Leiomyomalar çok çeşitli semptomlara neden olmasına karşılık, çoğunlukla asemptomatiktir. Uterin leiomyomalı olguların %50'sinden az bir kısmı semptomatiktir. Semptomlar tek olabileceği gibi, birden fazla da olabilir. Semptomlar tümörün lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve leiomyomaların sayısına bağlıdır. Uterin leiomyomalı olgularda görülen semptomlar (tablo 3) (68)

Tablo 3 : Leiomyomada semptomlar (68)

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

1.1.4.1. Anormal Uterin Kanama

Anormal uterin kanama, leiomyomalı olguların %40'ından fazlasında gözlenmektedir (69). Anormal uterin kanama menstrüel kan miktarında artma, süresinde uzama veya sıklığında artma şeklinde olabilir. Ayrıca aşırı kan kaybına bağlı olgularda demir eksikliği görülebilir (15, 70). Anormal kanama *submüköz leiomyomalarda* daha sık ve ciddi olmasına karşılık, intramural ve subseröz leiomyomalarda da görülür. Submüköz leiomyomalar menstrüasyon süresince kanayabilecekleri gibi, tümör üzerindeki endometriumun konjesyonu, ülserasyonu ve nekrozu nedeniyle menstrüasyon aralarında da kanama görülebilir. İntramural leiomyomaların endometrial kaviteye doğru ilerlemesi de menorajiye neden olabilir. (15). Uterin leiomyomaların anormal kanamaya neden olmasını açıklayan çeşitli mekanizmalar vardır. Normal uterusda endometrial yüzey alanı 15 cm²'dir. Leiomyoma varlığında endometrial yüzey alanı 200 cm² kadar genişler. Endometrial yüzey alanı ile kanamanın ciddiyeti arasında korelasyon gösterilmiştir (15, 71).

Yine ; submüköz leiomyomalara komşu endometrial dokuda hiperöstrojenik ortam oluşturarak, endometrial hiperplazi ve endometrial polipe neden olabilmektedir. Leiomyoma myometriumun kontraksiyonunu etkilediği gibi, endometriumun bazalinde yer alan spiral arteriollerin de kontraksiyonunu etkiler (15). Miller ve Ludovici (21), uterin leiomyomaların disfonksiyonel uterin kanama ve anovulasyonla birlikte görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Sampson ilk kez 1913 yılında uterin leiomyomaların kanlanması ve bunun uterin kanamada etkisini araştırmıştır. Daha sonra yapılan çalışmaların sonucunda uterin leiomyomalı olgularda endometrial venüler ektazi saptanmıştır. Myometriumda bulunan tümör vasküler obstrüksiyona neden olur. Bu olay endometrium ve myometriumdaki venlerin proksimalinde konjesyon oluşturur. Trombozis ve endometriumdaki genişlemiş venlerin sonucunda ağır kanamalar gözlenir (72, 73). Primer menorajide prostaglandinler önemli rol oynamaktadır. 6-keto-prostaglandin F₁ alfa (6-keto-PGF_{1α}), prostasiklin (PGI₂) metabolitleri, tromboksan B₂ (TXB₂) ve tromboksan A₂ (TXA₂) normal menorajik endometriumda üretilirler. Bununla birlikte, menorajili olgularda TXA₂ ve PGI₂ arasındaki denge bozulmuştur. TXA₂ eksikliğine bağlı olgularda kan kaybı gözlenir. İbuprofen primer menorajili olgularda kan kaybında azalmaya neden olur. Fakat leiomyomayla birlikte olan menorajiyi azaltmakta

yetersiz kalabilir. Bu bulgu, uterin leiomyomalarla birlikte olan menorajilerde diğer uterin faktörlerin prostaglandinlerden daha önemli olduğunu düşündürmektedir (15, 74). Postmenopozal kanamanın gözleendiği pek çok olguda bimanuel muayene ile uterin leiomyoma tespit edilmiştir. Menstrüel hayattaki kadınlarda kanama yapmayan leiomyomalar, submukozaya ilerleyerek postmenopozal dönemde kanamaya neden olabilirler. Bu durum menopozda oluşan myometrial atrofi ve uterin duvarda incelmeye bağlı görülebilir. Leiomyomanın çevresindeki myometrium da incelmıştır. Böylece menopozdan önce intramural olan leiomyoma menopozdan sonra submüköz pozisyona gelir. Ülsere olarak kanamaya neden olabilir. Postmenopozal kanama ile birlikte uterin leiomyomanın büyümesi malign değişikliği gösterebilir. Bu durumda leiomyomanın çıkartılması gerekmektedir (15). Ağır kanaması olan leiomyomatozisli olgularda leiomyoma lokalizasyonu sıklıkla *submüközdür*. Leiomyomaların yaklaşık %5'i submüközdür ve tedavisi oldukça zordur (68). Bu olgularda palpasyonla leiomyoma veya uterusun normalden büyük olduğu tespit edilir. Yapılan küretaj sonrasında submüköz leiomyoma tespit edilebilir. Küretaj sonrası tespit edilemeyen submüköz leiomyomalarda tanı için histerosalpingografi, konvansiyonel transvajinal ve transabdominal ultrasonografi, sonohisterografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemi (MRI) ve histeroskopi yapılabilir. Bu yöntemler içerisinde *sonohisterografi* submüköz leiomyomanın boyutunu, intrakaviter, intramural büyümeyi ve uterin kavite içerisindeki yerini saptamada prediktif değeri %100 olan, oldukça sensitif ve spesifik bir testtir (15, 75).

Semptomatik olan tümörler tedavi edilirken diğerleri takibe alınır ve yılda iki defa değerlendirilir. Hastalarda endometriozis, endometrial hiperplazi, endometrial polip, endometrial kanser gibi lezyonların bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Myomu olan hastalarda intermenstruel lekelenme görülebilir. Myomlar rekürren abortuslara sebep olabilir ve hastaların %27.5'inde infertilite bulunabileceği unutulmamalıdır (76).

1.1.4.2. Pelvik Basınç Hissi

Leiomyomanın pelvik organlara bası yapması tedavi endikasyonudur. Bu basıdan en çok mesane etkilenir. Basıya bağlı olarak yetişememe, sık idrara çıkma ve bazen de idrar inkontinansı görülmektedir. Hatta akut idrar retansiyonu ve overflow inkontinansa neden olarak ameliyatı gerekli kılar. Bu etki leiomyomanın hızlı

büyümesine bağlı, mesane boynunun ve üretranın pubik kemik arasında basıya uğraması sonucudur. Daha sıklıkla üç aylık gebelik haftasında olan tümörler douglasta hapsolurlar, serviksi üretraya doğru iterek idrar akımında tıkanıklık oluştururlar. Büyük pedinküllü submüköz leiomyomalar vajeni doldurup üretrayı symphysise bastırarak *idrar retansiyonuna* neden olurlar (15).

Büyük leiomyomalar levator hiatusu genişleterek ve ürogenital diafragmayı zayıflatarak, mesane tabanının ve üretra posteriorunun protrüzyonuna neden olabilir. Her iki durum da göreceli olarak sıktır. Leiomyomalarda görülen stress inkontinansı açıklar (77).

Uterusun anterior duvarında bulunan leiomyomalar mesaneye bası yaparak, sık idrara çıkmaya neden olabilir. Eğer anatomik basınçla birlikte *inkontinans* da görülüyorsa, bu durum leiomyoma uteriye bağlı intravezikal basınçta artma sonucu olabilir. Basınca bağlı sessiz üreteral obstrüksiyon multipl büyük leiomyomalara bağlı uterus büyümelerinde sık rastlanan bir komplikasyon değildir. Simetrik oluşan uterin büyüme tüm pelvisi doldurarak, üretere bası yapabilir. Buna rağmen bu sık görülmeyen komplikasyon, uterustaki tümörün lokalizasyonuna bağlı oluşabilir. Eğer enfeksiyon veya böbrekte parankimal hasar yoksa, bu anatomik değişiklikler tümörün çıkartılmasıyla tamamen düzelir. Bununla birlikte; eğer leiomyomanın neden olduğu üriner obstrüksiyon ihmal edilirse, *üremi* görülebilir. Tümörün çıkartılması ve obstrüksiyonun giderilmesi böbrek fonksiyonunun tekrar düzelmesinde oldukça önemlidir. Uterin leiomyoma nedeniyle oluşan kronik mesane boynu obstrüksiyonu, mesane duvarının incelmeye ve mesanede büyümeye yol açar. Gerçekten ihmal edilmiş olgularda, mesane tüm alt abdomen girişini doldurarak cerrahi girişim sırasında yaralanabilir. Barsak semptomları, mesane semptomlarından daha az sıklıkta gözlenir. Rektuma bası yapan leiomyomalar konstipasyona neden olabilir veya varolan konstipasyonu ağırlaştırabilir. Subseröz saplı leiomyomalarla ince barsaklar birbirlerine sarılarak, aralıklı ince barsak obstrüksiyonuna neden olabilirler (15). Bununla beraber nadir olarak dev myomlar bilateral üreterlere bası yaparak böbrek fonksiyonlarını bozabilirler. Bası genellikle tek taraflı olup sağdadır (çünkü solda sigmoid kolon üreteri korur.). Myomlar bası sonucu pelvis damarlarında *tromboza* yol açabilirler. Trombozun sebebi bası yada doku

tromboplastinin lokal salınımıdır (78). Pelvik damar basısına bağlı bu hastalarda *akciğer embolisi* gelişebilir ve ölüme kadar gidebilir (79).

1.1.4.3.Ağrı

Sık bir bulgu olmayıp dolaşımın tıkanması veya enfeksiyon sonrası tümör içerisindeki dejenerasyon nedeni ile pediküllü tümörlerin torsiyonu sonucu olabilir (80). Myomlar ayrıca dismenore tarzında, kramplara benzer ağrılara da yol açabilirler. Pediküllü submüköz myomlar veya serviksten dışarı sarkanlar bu şekilde ağrıya yol açabilirler. Bu tarz myomlar "*myoma nascens*" olarak isimlendirilirler (81). Leiomyomanın akut karneöz veya kırmızı dejenerasyonu reproduktif hayat boyunca pek çok periyotta görülür, fakat ağrıya en sık *gebelik süresince* neden olur. Bununla birlikte, sık rastlanan hyalen ya da kistik dejenerasyonlar ağrıya neden olmaz. (15).

1.1.4.4.Hızlı Büyüme

Uterin leiomyomalar hızlı büyüyorsa cerrahi yaklaşım için endikasyondur. Premenopozal bir olguda hızlı büyüme nadiren *sarkom* nedeniyle olabilir. Fakat yapılan çalışmalarda; premenopozal hızlı büyüme ile sarkom arasında bir ilişki olmadığı, hızlı büyümenin gebelik ve yüksek doz östrojen içeren doğum kontrol hapları ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ek olarak postmenopozal olgularda hızlı büyüme maligniteyle ilişkili olabilir. Bu malignite uterin leiomyomanın sarkomatöz değişikliğinden olabileceği gibi; uterin büyümeye neden olan endometrium karsinomu veya sarkomu nedeniyle ya da östrojen salgılayan over tümörleri sebebiyle de olabilir. Malignite olmasa da, bütün postmenopozal olgularda maligniteyi düşünüp operasyondan önce *dilatasyon ve küretaj* yapılmalıdır (15). Hızlı büyüme; bir yıl veya daha az sürede, 6 ve daha fazla gestasyonel hafta büyüklüğünde büyüme olarak tarif edilmiştir. (68)

1.1.4.5.Gebelikle İlişkili Komplikasyonlar

Uterin leiomyomlar gebe kadınların %0.1-3.9'unda görülebilir. Gebelik sırasında bu myomların %80'i aynı kalır veya küçülür (82). Hastaların %80' nin de tek bir myom bulunur. Bu hastalarda abortus imminens, preterm eylem, abruptio plasenta, pelvik ağrı, erken membran rüptürü, makat prezantasyon veya fetal malprezantasyon, eylem komplikasyonları (uterin inertia, plasenta retansiyonu, postpartum kanama) artmış olarak görülebilir (83). Hastalarda en sık görülen

antenatal komplikasyon *malprezantasyondur*.(bu hastaların çoğunda myom 6cm den büyüktür).(66) Uterin leiomyomatozusta spontan abortus sebeplerine yönelik değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar; uterin kan akımında bozukluk, endometrium kan akımında değişiklikler, uterin irritabilite, gebelik boyunca leiomyomanın dejenerasyonu veya hızlı büyümesi, büyüyen plasenta ve fetusun büyümüş uterin kaviteye uyumunda zorluk, kötü endometrial gelişmenin uygun implantasyona ve plasental büyümeye engel olmasıdır. Submüköz leiomyomanın üzerindeki ince ve kötü vaskülarizasyonu olan endometriumda implantasyon yetersizdir. Böyle bir ortamda plasenta ve embriyonun uygun büyümesi ve gelişmesi imkansızdır. Ayrıca uterin leiomyomalı olgularda, iki kat artmış sıklıkta *malforme fetus* olduğu bilinmektedir. (15) Leiomyoma sekonder spontan abortus insidansı net olarak bilinmemektedir ancak leiomyomu olan gebelerde yaklaşık 2-3 kat artmış *spontan abortus* riski vardır. Myomektomiden önce spontan abortus insidansı ortalama %40 iken myomektomiden sonra %20 dir (84). Saplı subseröz leiomyomaların torsiyonu sonucu infarktüs gelişimi gebelikte oldukça sıktır. Leiomyoma pelviste obstrüksiyon ve disfonksiyonel doğuma neden olarak, prezentasyon anomalilerine yol açar. Uterin alt segmente yerleşmiş submüköz leiomyomalar plasentayı tutarak, plasentanın elle çıkartılmasını gerektirebilir. Ayrıca submüköz leiomyomalarda ciddi postpartum hemoraji görülebilir ve hemoraji kontrolü için histerektomi gerekebilir. Uterin leiomyomatozuslu pek çok hasta gebe kalmada zorluk yaşamaz ve gebeliklerini terme kadar taşımakta zorluk çekmezler. Tek problem uterin leiomyomanın yeri nedeniyle uterin büyüklüğün gestasyonel yaş olarak değerlendirilmesinin zorluk olabilir (85). Myomu olan gebelerde önemli bir durum ;myomun çıkarılıp çıkarılmamasıdır. Kanada obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti gebelerde myomektomiye kesinlikle önermemektedir, tek istisna pedikülü 5cm den küçük semptomatik *subserozal myomlardır*. (82)

1.1.4.6.İnfertilite

Myomlara bağlı subfertilite nedenleri (*bkz. tablo 4*) de gösterilmiştir (55) Myomlar infertilitenin %2-3 'ünden sorumludurlar. Myomlu olgularda gebelik oranlarına daha düşük rastlanır.Fakat birçok hastada infertilitenin direk sebebi myomlar değildir, eğer myom fallop tüplerine bası yapıyorsa, uterin kavitenin düzenini bozuyorsa; tubal transportu ve endometrial fonksiyonu etkileyip

infertiliteye neden olabilirler. (55) Vollenhoven ve arkadaşları uterin myomlara bağlı infertilitesi olan 20 hastada postmyomektomi gebelik oranlarını %50 olarak belirlemiştir (86). Günümüzdeki bilgiler ışığında, 5cm den büyük myomlar, servikse ve tubal ostiumlara yakın myomlar,uterin kaviteyi bozan myomlar; fertilizasyonu sağlamak için tedavi edilebilir. (82).

Tablo 4: Myomların subfertilite etkileri (55)

Disfonksiyonel uterin kontraktilite
Fokal endometrial vasküler bozukluk
Endometrial inflamasyon
Vazoaktif maddelerin sekresyonu
Endometrial androgen içeriğinde değişim
Fallop tüplerine direkt bası

1.1.4.7.Diğer Semptomlar

Uterin leiomyomalar uterin *inversiyon* ve *ascitese* neden olabilirler. Subserozal leiomyomaların serozal yüzeylerindeki genişlemiş venlerinin rüptürüne bağlı, ani intraperitoneal hemoraji görülebilir. Uterin leiomyomalarda kronik kan kaybına bağlı sıklıkla *demir eksikliği* görülmesine rağmen, bazen *polisitemi* de görülebilir. Polisiteminin etiyolojik nedenleri tümör içerisinde arteriovenöz şantlar ve ekstramedüller hematopoez adalarıdır. Ayrıca tümör üretere bası yaparak renal parankimal basınca neden olursa eritropoezi uyarabilir. Bir başka neden, uterin leiomyomaların eritropoietin aktivitesinin olmasıdır. Polisitemi olan olgular histerektomi ile tedavi edilir (15)

1.1.5. Tanı

Kesin tanı biyopsi veya cerrahi sonrasında yapılan patolojik incelemeyle konulmasına rağmen her myom vakası için bu durum şart değildir. Birçok vakada tanı pelvik muayene ve ultrasonografi ile konur (55). Transvajinal ultrasonografinin myom tanısındaki sensitivitesi %99, spesivitesi %91 civarındadır (87). Submukozal myomların saptanmasında en iyi yöntemler arasında histerosalpingografi, salin infüzyon ultrasonografi ve histeroskopi yer alır (55). Endovajinal ultrasonografik

muayene altında yapılan endometrial kaviteye aralıklı salin infüzyonu (sonohisterografi), submüköz ve intrakaviter leiomyomaların saptanmasında kullanılan metottur. Bunun dışında hiçbir görüntüleme yöntemi endometrial polipler ile intrakaviter leiomyomaları birbirinden ayıramaz. (15) Unutulmaması gereken nokta anormal uterin kanaması olan hastalarda altın standard tanısal yöntem *histeroskopidir*. Myomların tanısı ve lokalizasyonunun belirlenmesi için ise en doğru sonuç veren yöntem *MRI* dir (55). MRI ayrıca leiomyomların diğer pelvik tümörlerden ayırımında da önemlidir (88). MRI leiomyomların adenomyozisten ayırımında da oldukça güvenlidir (89).

1.1.6. Ayırıcı tanı

Myomlarla karışabilen durumlar tablo 5 de gösterilmiş (90). olup mutlaka akılda tutulması gerekir. (Tablo5)

Tablo 5: Myomlarda ayırıcı tanı

Gebelik
Adenomyozis
Kanser
Myometrial hipertrofi
Subinvolyasyon
Konjenital Anormaliler
Tubo-ovarian kitleler

1.1.7. Tedavi

Leiomyomlar asemptomatik ise takip edilebilirler, semptomatik oldukları zaman tedavi:

- I. Hastanın yaşına
- II. Hastanın üretkenliğine
- III. Hastanın uterusunu muhafaza etme arzusuna
- IV. Myomun büyüklüğüne
- V. Myomun lokalizasyonuna
- VI. Hastanın semptomlarının şiddetine
- VII. Hastanın daha önce tedavi görüp görmediğine, bakılarak karar verilir (91).

Uterus leiomyomlarında tedavi gözlem medikal tedavi; progesteronlar, mifepriston, tamoksifen, raloksifen, danazol, GnRH analogları cerrahi tedavi (histeroskopik, laparoskopik, laparotomi) olarak sınıflandırılabilir.

1.1.7.1.Gözlem

Leiomyomların önemli bir kısmı asemptomatiktirler ve yavaş büyürler. Küçük ve orta büyüklükte olup ta asemptomatik olan leiomyomlar 6-12 ayda bir yapılan pelvik muayene ve TV - USG ile takip edilebilirler (91).

1.1.7.2.Medikal Tedavi

1.1.7.2.1 GnRH agonistleri ile tedavi

GnRH analogları leiomyomaların tedavisinde pre ve postoperatif kullanılır. GnRH agonistleriyle tedavinin amacı *medikal ooforektomi ve medikal menopozdur*.

Hipogonadotropik duruma bağlı olarak sıcak basması, uykusuzluk, baş ağrısı, vajinal kuruluk, artralji, miyalji ve emosyonel bozukluklar gibi semptomlar sıktır. Bu yan etkiler tedavi kesilmesini takiben 3-6 ay arasında kendini sınırlar ve azalır (92).

GnRH, hipotalamus tarafından salınan bir peptittir. Pulsatil olarak salınır. LH ve FSH salınımını uyarır. GnRH-a, GnRh'nın moleküler yapısında 6 veya 10'uncu aminoasit pozisyonunda değişiklik yapılarak üretilir. Bu yeni bileşik GnRH reseptörlerine yüksek affinite gösterirler ve yarılanma süresi 80-480 dakika gibi daha uzundur. Analoglar oral verilince GİS deki yüksek peptidaz tarafından hızla yıkıma uğrar, bu nedenle parenteral kullanılır. GnRH veya uzun etkili analogları devamlı şekilde verildiğinde; tedavinin başlangıcında çok kısa bir süre gonadotropinlerin salınımı artar (flare up etki) ki bunu pituiter GnRH reseptörlerinin (down regülasyon sonucu oluşan) desensitizasyonu takip eder. Sonuçta LH ve FSH salınımında azalma olur ki bu durum 1 -3 hafta sonra hipogonadotropik hipogonadizm' e yol açar. Bu yalancı menopozal hipoöstrojenizm durumu; aşırı büyümüş leiomyom veya kanama ile ilgili semptomlarda azalma veya ortadan kalkışa yol açacaktır (93). GnRH-a İle 3-6 aylık tedaviyi takiben hem leiomyom hem de uterus volümünde %35 -61 oranında azalma olduğu ortaya konmuştur (93, 94). GnRH agonistleriyle 6 aylık tedavide trabeküler kemik dansitesi ayda %1 azalır. Bu azalma kalıcı olabileceği gibi, bazen geri dönüşümlü olabilir (95). Olguların 2/3' ünde amenore gelişir. GnRH-a ile tedavinin kesilmesini takiben uterus sıklıkla haftalar içinde süratle tedavi öncesi volüme döner. Tedavinin kesilmesini takiben 4 -10 hafta içinde menstürasyonlar

başlar (93). GnRH agonistlerinin cerrahi tedavi öncesi kullanımı, ameliyat süresinde kısılmaya, kan kaybında, vertikal insizyonda ve hastanede kalış süresinde azalmaya neden olur. Fakat GnRH agonistleri leiomyomalarda yumuşamaya neden olarak enükleasyonu zorlaştırabilir. Bu durum laparoskopik myomektomide operasyon süresini uzatabilir (96). Rutin kullanımda pahalı olması ve yan etkilerinin varlığı nedeniyle seçilmiş olgulara uygulanmalıdır (86, 97). Bu arada tedaviyi takiben leiomyoma boyutunun tekrar büyüyeceği, uterusun tedavi öncesi boyutlara ulaşabileceği ve leiomyomaya bağlı semptomların geri dönebileceği akılda tutulmalıdır (98, 99).

1.1.7.2.2. Hormonal olmayan tedavi

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (mefenamik asit gibi) ve antifibrinolitik ajan traneksamik asitin menorajinin tedavisinde ilk basamak olduğu savunulmaktadır (100). Menstrüel kan kaybını traneksamik asit yaklaşık %50, mefenamik asit üçte bir oranında azaltır. Bununla birlikte menstrüel krampların azalmasına da yardımcı olur. (101).

1.1.7.2.3. Oral hormonal tedavi

Uterin leiomyomaların semptomatik tedavisinde oral kontraseptif haplar kullanılmaktadır. Menorajinin tedavisinde 30-35 µgr etinil östradiol içeren oral kontraseptifler kullanılabilir. Düşük doz oral kontraseptifler leiomyoma boyutunda büyümeye neden olmadan, menstrüel kan kaybını önemli ölçüde azaltır ve hematokrit değerlerini önemli ölçüde yükseltir. (92) Norethisteron ve duphaston gibi progestinler siklusun sekretuar fazında etkili olmamalarına rağmen, 21 gün sürekli kullanıldıklarında menorajide etkilidirler. Ani kanama, meme hassasiyeti, kilo alımı, libidoda azalma ve depresyon gibi yan etkiler tedavi uyumunu azaltır. Etkilerini endometriyumda büyüme ve gelişimi inhibe ederek gösterirler. Böylece kan kaybı önemli derecede azalır (102).

1.1.7.2.3.1. Danazol

17 αethinyl-testosteron' nun derivesi olup sentetik bir steroiddir. Başlıca androjenik etkilidir (93).Günlük 400 mg danazolun uterus boyutlarını azalttığı ve hematokrit düzeylerini arttırdığı bulunmuştur (103). Virilizan ve maskülinizan yan etkileri görülmektedir. Görülen yan etkilerinden dolayı danazol tedavide tercih edilmemektedir (102) Gestrinon; antiöstrojen ve antiprogesteron özellikleri olan

sentetik etinil nortestosteron türevidir. Bu ilacın 6 ay-1 yıl süreyle kullanımının leiomyomaları geriletmediği görülmüştür. En iyi sonuçlar ilaç intravajinal uygulandığında elde edilmiştir. Orta dereceli androjenik yan etkileri olmasına rağmen iyi tolere edilebilir (104, 105). Mifepristone (Ru 486): Antiprogesteone, antiglukokortikoid ve hafif antiandrojenik etkisi olan sentetik bir steroidtir. Murphy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada semptomatik leiomyomaları olan 10 hastaya 12 hafta boyunca günde 50mg verilmesi durumunda leiomyomların kitlesinde, 4 hafta sonra %21, 8hafta sonra %39 ve tedavinin sonunda yaklaşık %50 azalma olduğu saptanmıştır (106). Levonorgestrel salgılayan intrauterin araç menstrüel kan kaybını etkili bir şekilde azaltarak cerrahi tedaviye alternatif olarak kullanılabilir. (100)

1.1.7.2.3.2. Selektif östrojen-reseptör modölatörleri: (Tamoksifen ve Raloksifen)

Yeni bir sınıf bileşik olup östrojen reseptörlerine bağlanırlar ve doku spesifik agonist veya antagonist aktivite gösterirler. Preklinik çalışmalarda hem tamoksifen hem de raloksifenin, tümör insidansında %40-60 gibi azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. (107).

1.1.7.3. Cerrahi Tedavi

Semptomatik leiomyomaların asıl tedavisi cerrahidir. Kadının çocuk isteğine bağlı olarak ya *histerektomi* ya da *myomektomidir*. Tüm cerrahi prosedürlerde olduğu gibi, cerrahi tedavi uygulama kararı kişisel risk-yarar değerlendirilmesi temeline dayanmalı, asıl göz önünde bulundurulması gereken de gelecekteki fertilité isteği olmalıdır. (70)

Leiomyomalarda cerrahi tedavi yöntemleri:

I) Laparoskopik yaklaşım:

1. Laparoskopik supraservikal histerektomi
- ii. Laparoskopik eşliğinde total abdominal histerektomi
- iii. Myomektomi

II) Abdominal yaklaşım:

1. Supraservikal histerektomi
- ii. Total histerektomi
- iii. Myomektomi

III) Vajinal yaklaşım:

1. Histerektomi

11. Myomektomi olarak gruplandırılabilir.

Myomektomi leiomyoma tedavisinde çok sık tercih edilen bir yöntemdir. Çoklu insizyon olmasına rağmen, myomektomi sonrası gebeliklerde uterin fonksiyonlar korunmuştur. Gebelik sırasında rüptür oranı % 1 olarak belirtilmiştir (108). Geçmişte, myomektomiye bağlı operatif morbiditenin histerektomiden fazla olduğuna inanılırdı. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda histerektomiler ile karşılaştırıldığında:

a- Myomektomilerde, cerrahiyi takiben febril morbidite insidansı azalmaktadır (109, 110).

b- Myomektomilerde en büyük risklerden biri kan kaybıdır. Uterin arterlere turnike konarak veya lokal vazopressin kullanımı ile kan kaybı en aza indirilebilir ve dolayısıyla daha az kan transfüzyon ihtiyacı olur (109, 111).

c- Myomektomi esnasında veya hemen myomektomiye takiben kan transfüzyon riski yaklaşık olarak %15 olarak hesaplanmıştır (94).

Ancak intraoperatif kan kaybının, hem histerektomi hem de myomektomi yapılan gruplarda; uterus büyüklüğü, cerrahinin süresi ve myomektomi grubunda da çıkarılan leiomyom sayısı ile korelasyon gösterdiği gözden kaçmamalıdır (111). Bütün dünyada semptomatik leiomyomların en sık tedavi şekli *histerektomidir* (112). Vajinal ve abdominal histerektomiler karşılaştırıldığında; vajinal histerektomi yapılan olgularda febril mortalite ve transfüzyon gerektiren kanama daha az olup olguların hastanede kalış ve iyileşme süreleri daha kısadır (94).

Güncel eğilim laparoskopik asiste vajinal histerektomi (LAVH) yapmaktır. Dorsey ve ark. klinik karakteristikler, sonuçları ve tedavi maliyeti yönünden LAVH vajinal histerektomi ve abdominal histerektomi yaptıkları olguları karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar LAVH'nin daha az invazif bir işlem olduğunu ve hastanede kalış süresini kısalttığını, ancak maliyetinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (113).

1.1.7.4.Diğer Tedaviler

1.1.7.4.1. Myolizis ve Kriomyolizis:

Laparoskopik myolizis

Lazer veya bipolar iğne uçlu elektrotlarla leiomyom kan dolaşımının koagülasyonu ve sonuçta leiomyomda küçülme olmasıdır (114, 115).

Ancak işlem ile ilgili 2 önemli sorun olup, ilki postoperatif adezyon oluşumu; puncture sayısı ve sonuçta serozada oluşan nekroza bağlı olup %100'oranda oluşabilir.Diğeri Myolizis yapılan uterus duvarının sağlamlığıdır. Myolizisi takiben hastalarda gebelik esnasında rüptür riski olabilir (50). Bu nedenle gebelik arzusu olanda yapılmamalıdır (116).

1.1.7.4.2. Uterin arter embolizasyonu (UAE)

UAE myometriyum ve leiomyomları farklı farklı etkiler. Her iki uterin arterin embolizasyonu leiomyom büyüklüğünde dramatik bir azalmaya yol açarken myometriyum üzerinde olumsuz bir etki göstermez. Bu farklı cevap, myometriyum ve leiomyomların vasküler beslenmeleri arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Uterin leiomyomlar hemen daima uterin arterden beslenirler ki bu da UAE' nünü geçerli kılmaktadırlar. Dahası leiomyom olması uterin arterlerin çapını arttırır. Bu durum da embolizasyon için yaklaşımı kolaylaştırır (117). Günümüzde UAE; semptomatik olupta histerektomi veya myomektomi istemeyen olgularda, daha önce başarısız myomektomi geçiren veya medikal tedavi alanlarda alternatif bir seçenektir (117, 118) .Yapılan çalışmalar UAE ile olguların %85 -96'sında myomla ilgili semptomlarda tam bir düzelmenin olduğunu ve ilave bir cerrahi müdahaleye gerek kalmadığını ortaya koymuştur (117, 119). Seri pelvik USG muayeneleri ile uterus volümünde rapor edilen azalma %40-50, leiomyom volümündeki azalma ise %44-61'dir (117, 119, 120). Ancak işlemi takiben şiddetli iskemiye bağlı orta derecede veya şiddetli, kramp benzeri pelvik ağrı olabilir. Hedef organın embolizasyonunu takiben uterus enfeksiyonu, uterus perforasyonu, seksüel disfonksiyon ve ölü leiomyom dokusunun vajinal yolla atılması gibi komplikasyonlar olabilir (117).

1.2. ENDOMETRİAL POLİP

1.2.1. İnsidans ve Prevelans

Endometrial polipler, endometrial dokudan köken alan, içinde farklı sayıda bez, stroma ve kan damarı içeren, üzeri epitelle kaplı lokal büyümelerdir (121). Endometriyal polipler, merkezi bir damarla birlikte damarı çevreleyen glandüler hiperplazi ile karakterizedir. Endometriyal biyopsi ve histerektomi yapılan kadınlarda endometriyal polip prevalansı %10-24 arasındadır (122). Endometrial polipler bütün yaş gruplarında görülebilmesine rağmen sıklıkls 29-59 yaş arasında en sıkta 50 yaşında görülürler (123). 20 yaş altında çok nadir görülür. 50'li yaşlarda pik yapar. Endometrial polip, prevalansı % 3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının % 10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (124).

1.2.2. Etyopatogenez

EP'ler görülme sıklıkları yaşla artan lezyonlardır. Obezite, hipertansiyon ve tamoksifen tedavisi alan bayanlar polip gelişimi için risk altında bulunmaktadır (125). Endometriyal polipler, endometriyumun benign proliferatif lezyonları olup, daha çok rutin cerrahi patoloji inceleme ile tanısı konulmaktadır. EP'in histolojik paterni, sıklıkla düzensiz proliferatif glandlara eşlik eden damar duvarı kalın fibrotik stroma şeklinde karşımıza çıkmaktadır. EP'ler soliter, multipl sayıda olabilirler. Bununla birlikte servikal polipler ile birliktelik gösterebilirler (126). Endometriyal proliferasyon ve endometriyal farklılaşmada östrojen ve progesteronun etkileri bilinmektedir. Poliplerdeki glandüler epitelyumyal dokuda östrojen ve progesteron ekspresyonu, normal endometriyum dokusundan pek farklı değildir. Bu sebeple EP gelişiminde ve büyümesinde östrojenin parsiyel bir etkinliği olduğu düşünülmektedir (127, 128). Küçük, düzgün, atrofik endometriumla çevrili asemptomatik poliplerin alınmasının gerekli olup olmadığı tartışmalı olmakla birlikte klinik pratikte her polipten biopsi alınması önerilmektedir. (129). EP, morfolojik olarak atrofik, hiperplastik ve karsinomatöz polipler olarak değişik şekillerde saptanabilir. Günümüzde EP'in yaklaşık %12 ila %34 oranında endometriyal karsinomlar ile birlikteliği saptanmış olup, bu durumun rastlantısal olarak mı yoksa poliplerin daha sonradan karsinoma dönüştüğü mü konusu üzerinde değişik fikirler öne

sürülmektedir (130). Endometrium kanserlerinin çoğu polipoid olduğu için sonohisterografi'de tespit edilen ve kanayan tüm polipler örneklenmelidir (131).

1.2.3. Tanı

Özellikle anormal uterin kanama ile ilişkilidir. Klasik tanısı dilatasyon küretaj olmasına rağmen yeni tanı ve tedavi yöntemleri daha sık kullanılmaya başlanmıştır. (132). EP'lerin tanısı önceleri küretaj sonrası konulur iken, günümüzde ultrasonografi, sonohisterografi, ve ofis histereskopi gibi invazif olmayan yöntemler kullanılabilir. Son dönemlerde jinekolojide tanı yöntemlerinin kullanım alanının artması sebebiyle, EP'in görülme sıklığını ve yaş grubunu da değiştirmiştir (125, 132). Endometrial polipler transvaginal ultrasonografide endometrial çizgide fokal bir düzensizlikle dikkati çekebilir (133). Endometrial polipler salin infüzyon sonografi ile açıkça ortaya konulabilmektedir. Polipler normal endometriyuma göre daha hiperekojenler ve kistik alanlar içerebilirler. Sonohisterografi ile poliplerin lokalizasyonu, sayıları ve boyutları görüntülenebilir. Sonohisterografide sübmüköz myomlar poliplere göre daha hipoekojenler ve myometriyumla devamlılık gösterebilirler. Ancak 1 cm'den küçük pedinküllü submüköz myomlar sonohisterografide hiperekojen görülebilmektedir ve poliplerden ayırt edilmesi zor olabilir. Submukozal myomlar hipoekojen olmaya eğilimli oldukları için en iyi sekretuar fazda endometriyum zemininden ayırt edilirler (134). Yapılan birçok çalışmada Sonohisterografinin, özellikle anormal uterin kanamalarda, uterin kaviteyi değerlendirmede oldukça yüksek bir sensitivite, spesifisite ve doğruluğu olan bir tanı yöntemi olduğunu ortaya koymuştur (134, 135). Ayırıcı tanıda ; submukoz myomlar, endometrial hiperplazi, ve nadirde olsa endometrium kanseri akla getirilmelidir (133).

1.2.4. Klinik

Poliplerin çoğu asemptomatik olmakla beraber polipin ucundaki endometriyumun steroid çekilmesine kanamayla ilk cevap veren ve proliferasyon sonrasında da son rejenere olması sebebiyle premenstrüel ve postmenstrüel kanama düzensizliklerine yol açabilir (125). Anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda %13-50 oranında endometrial polip tespit edilmiştir (121, 131). Servikal ostan sarkan bir kitlede akla ilk olarak servikal polip veya saplı bir myom gelmektedir. Bu gibi olguların tedavisinde genel yaklaşım vajinal yoldan kitle ekstirpasyonu olmaktadır.

Golan ve arkadaşları retrospektif olarak 52 olguyu incelemiş ve tüm olgulara vajinal yolla müdahale ettikten sonra bulguların yaklaşık % 74'ünün leiomyom olduğunu ve geri kalan 18 tanesinin endometriyal polip olduğunu rapor etmişlerdir (137). Benzer şekilde Varras ve arkadaşları da serviksten prolabe şekilde görülen bir endometriyal polip olgusuna vajinal yoldan yaklaşarak ekstirpasyon uygulamışlardır (128).

1.2.4.1. Endometrial polip ve infertilite ilişkisi

Endometriyal poliplerin infertiliteye etkileri hakkında çok az veri bulunmaktadır. Abort oranlarını arttırdığına dair çalışmalar olsa da tedavi edilen ve edilmeyen poliplerin IVF gebelik oranları benzerdir (138). Chavez ve arkadaşları özellikle genç infertil olgularda, uygulanan histeroskopik girişimler sonucunda poliplerin sıklıkla görüldüğü ve infertiliteye sebep olabileceğini bildirmişlerdir (132). İntrauterin inseminasyon öncesi polip tespit edilen olguların randomize olarak polipektomi yapılarak (gebelik %63.4) veya yapılmayarak (gebelik %28.2) dört intrauterin inseminasyon siklusu boyunca karşılaştırıldığı bir çalışmada polipektominin gebelik olasılığını yaklaşık iki kat arttırdığı gösterilmiştir (139). Yine IVF sikluslarında yapılan başka bir çalışmada da 2cm'den küçük endometrial poliplerin gebelik oranını azaltmadığı ancak gebelik kaybını arttırabileceği ileri sürülmüştür. (138)

1.2.5. Tedavi:

Tüm semptomatik polipler, sonohisterografi ile yeri belirlendikten sonra forseps ile veya görerek operatif histeroskopi ile eksize edilirler. (129)

1.3. GHRELİN VE OBESTATİN

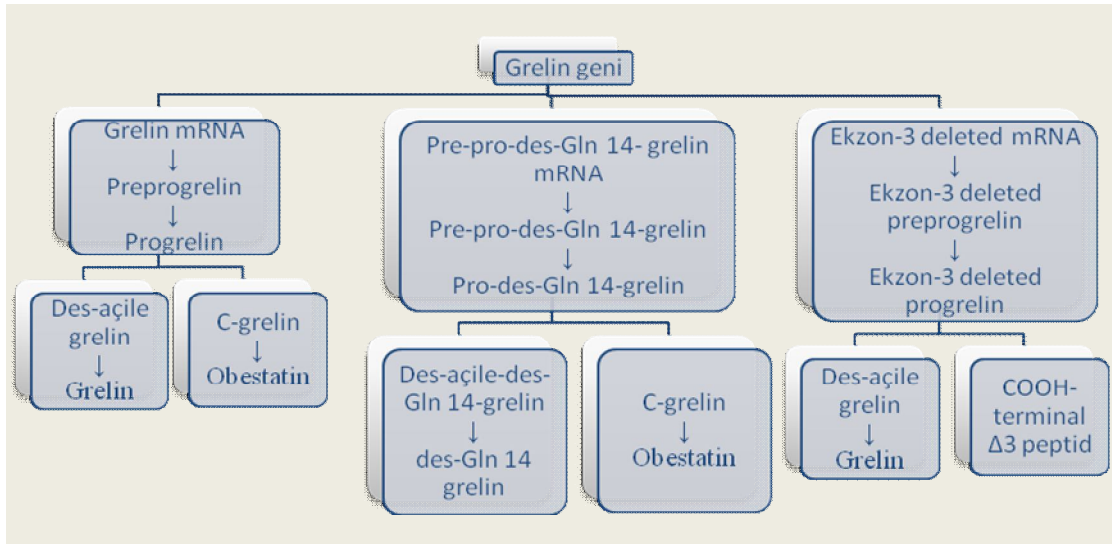
Oreksijenik hormon olarak da bilinen ghrelin'in; hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır (140). Sonraki yıllarda bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve ghrelin 1999 yılında ilk olarak Masayasu Kojima ve ark. tarafından (140). farelerin midesinde GHS-R1a bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır (141). Daha sonra iştah üzerine olan etkilerinin tespit edilmesi üzerine "*appetite hormone*" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (142). 2005'de Zhang ve arkadaşları ratların midesinde ghrelin ile ilişkili ve preproghrelinden türemiş bir peptid tanımlamışlardır. Ghrelin ile aynı gen

tarafından kodlanan ve selektif olarak orfan reseptör GPR39'ya bağlanan bu proteini *obestatin* olarak adlandırmışlardır (143).

1.3.1.Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı

İnsanlarda ghrelin geni kromozom 3p-25-26'da lokalizedir. Şekil 2'de gösterildiği gibi insan ghrelin geni alternatif splicing ve/veya post translasyonel modifikasyonla ghrelinden başka temel olarak desaçil ghrelin ve obestatin olmak üzere farklı aktif molekülleri de oluşturabilir (144, 145, 146).

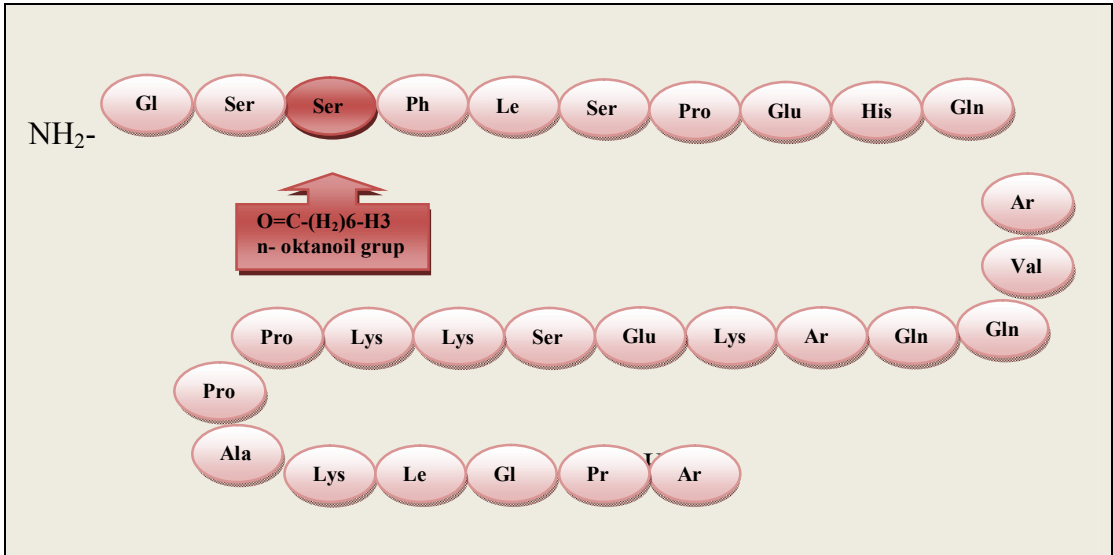
Bu moleküller ghrelin ve analogları, C-ghrelin ve obestatin olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir.(Şekil 3) (147).



Şekil 3 : Ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları.

Ghrelin öncülü olan preproghrelin 117 aminoasit'den oluşur. Preproghrelin 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 amino asitlik proghrelin (1-94) kısımlarını içerir. Proghrelin 28 amino asitlik matür ghrelin (1-28) ve 66 amino asitlik kuyruk kısmından (29-94) oluşmuştur. Preproghrelinin son ürün olan matür ghreline kadar proteolitik olarak yıkımından sorumlu olan enzimler henüz bilinmemektedir. (146) İnsan midesinden izole edilen ghrelin ve analogları aminoasit uzunluklarına göre iki tip [ghrelin (1-28) ve ghrelin (1-27)] ve 3. aminoasiti olan serin kalıntısının açılmasına göre ise dört tiptir [açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekanooillenmiş (C10:1) ghrelin]. İnsanlarda ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir

oktanoil grup açillenmiş matür ghrelin (ghrelin 1-28) olmasına rağmen oktanoil ghrelin (1-28), oktanoil ghrelin (1-27), dekanoil ghrelin (1-28), dekanoil ghrelin (1-27), des-açıl ghrelin (1-28) ve des-açıl ghrelin (1-28) den oluşan farklı ghrelin analoglarında midede olduğu gibi insan plazmasında da tespit edilmiştir (144, 145). Ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyonundaki serin amino asiti bir oktanoil grup (C8:0) ile açillenmiş, matür ghrelin olarak adlandırılan ve 28 aminoasitten oluşan açillenmiş ghrelindir. Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada posttranslasyonel olarak N-terminal 3. aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoil asit eklenerek aktif haline dönüştürülür (Şekil 4) (147).



Şekil 4: Ghrelinin'in 28 aminoasitlik moleküler yapısı.

Ghrelinde oluşan bu açıl modifikasyonu, aktivitesi ve GHS-R'e bağlanması için gereklidir. Ayrıca bu post translasyonel değişimin, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırması, bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofiz'e olmak üzere beyin dokusuna geçişine imkan sağlamaktadır (148). Obestatin proghrelinin C-terminalindeki [preproghrelin (76-98)] 23 amino asid dizisinden türetilmektedir. Obestatin'in C-terminal Gly–Lys kopyasının amidasyonu biyolojik aktivitesi için gereklidir (149).

1.3.2.Ghrelın Gen Ürünlerinin Doku Dağılımı

Vücutta ghrelın üretımı ile ilişkili iki hücreyel alan bulunmaktadır. Birincisi oksintik bez; ikincisi ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelın salınımı yaptığı santral sinir sistemidir. Ghrelın çoğunlukla mide fundus mukozası oksintik bezleri içerisindeki X/A benzeri hücreler tarafından üretilir (150). Dolaşımda bulunan ghrelının büyük miktarı mideden salgılanır ve geriye kalan kısmın çoğunlu ince barsak kaynaklıdır (151). Santral sinir sisteminde ghrelın mRNA ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok düşüktür. Hipotalamusta ghrelın peptidi ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Hipotalamik arkuat nükleus (ARC)'da sentezlenir, ancak ghrelın pozitif nöronların sayısı düşüktür (152). Bu dokulara ilave olarak ghrelın; hipofiz, tükrük ve tiroid bezi, ince bağırsak, safra kesesi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, akciğer, fallop tüpleri, over, testis, plasenta, göbek kordonu, kordon kanında, fetal tiroid, akciğer ve pankreasta gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde, iskelet kaslarında, ciltte, yağ dokusunda, miyokarda, damar dokularında, nöroendokrin tümörlerden tiroid ve medüller tiroid karsinomaları ve akciğer tümörleri gibi değişik tümör dokularında da tespit edilmiştir (153, 154, 155, 156). İnsanlarda obestatinin doku dağılımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Obestatin spesifik antiserumlar kullanılan radyoimmünoassay tekniği ile ratların kalın ve ince barsaklarında, mide, dalak, serebral kortekste ve perinatal rat pankreasında obestatin varlığı gösterilmiştir (157). Rat obestatinine karşı antiserumun direkt uygulanması ile gastrik mukoza hücrelerinde, myenterik pleksus ve testiste leydig hücrelerinde obestatin immünoreaktivitesi gösterilmiştir. Ratların santral nöronlarında obestatinin biyolojik aktivitesinin olduğu kalsiyum mikrofluorimetrik Fura-2 metodu kullanılarak gösterilmiştir (158).

1.3.3.Dolaşımdaki Ghrelın Gen Ürünü Peptidler

Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan ghrelın; vücut sıvılarında dokular da olduğu gibi açile ve desaçile iki formda bulunur.

Ghrelının plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L dir. Des-açile ghrelın dolaşımdaki toplam ghrelının yaklaşık % 80-90'ını oluşturmaktadır. Dolaşımdaki ghrelının 2/3'ü midedeki oksintik mukozadaki X/A hücreleri tarafından üretilir ve kalan ghrelının çoğunluğu ince barsaktaki X/A hücrelerinden kaynaklanır. İnsan plazma ghrelınının %90 nını des-açil ghrelın oluşturur. Bu durum ghrelının sistemik

dokularda GHS-R ye bağlanamaması sonucu dolaşımdan hızla temizlenmesinin sonucu olarak yarılanma ömrünün des-açıl ghrelinden daha kısa olmasına bağlı olabilir (159). Ghrelinin yarılanma ömrünün kısa olmasından plazmada desaçil ghreline hızla desaçilasyonu da sorumludur (160). Açıl ve desaçil ghrelin arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Her ikisinde midede olduğu gibi insan plazmasında da bulunur ve benzer ve zıt etkilerde aktiftirler. Bu durumu açıklamak için iki teori ileri sürülmüştür: (161).

(1) iki form farklı düzenleyici yollardan sekrete edildiği için desaçil ghrelinin peptidin inkomplet açılması sonucu oluşmuş olabilir. Bu teoride muhtemelen desaçil ghrelinin ghrelinin geni tarafından direkt olarak üretilen aktif bir peptiddir.

(2) desaçil ghrelinin ghrelinin desaçilasyonu sonucu oluşmuş olabilir.

Desaçil ghrelinin dolaşımda serbest peptid olarak bulunurken, açıl ghrelinin önemli bir kısmı özellikle lipoproteinler olmak üzere büyük moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır (161). Ghrelinin gen ürünlerinin değişik miktarlarda ekspresiyonuna neden olan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Açlık; ghrelinin, desaçil ghrelinin ve C-ghrelinin düzeylerini aynı oranda arttırırken obestatin düzeyini etkilememektedir. Beslenme ise ghrelinin, desaçil ghrelinin ve C-ghrelinin düzeylerini azaltmaktadır (143, 162). Ancak, postprandial açıl-ghrelinin düzeyleri total ghrelinin düzeylerinden daha hızlı bir şekilde azalmaktadır. Bu durum açıl ghrelinin sekresyonunda değişimin ve/veya açıl ghrelinin desaçilasyonu sonucu olabilir. (143) Beslenmenin obestatin düzeyi üzerine olan etkileri hakkındaki yayınlar çelişkilidir. Beslenmenin obestatin düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını ve negatif etkisinin olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (163). Kronik pozitif balans ghrelinin /obestatin oranını değiştirebilir. Pre-prandial ghrelinin/obestatin oranları aynı yaş ve cinsiyetteki normal kilolu kişilere göre obez kişilerde yüksektir. VKİ pre-prandial ghrelinin/obestatin oranları ile pozitif ilişkili önemli bir bağımsız belirleyicidir (164). Orta zincirli yağ asitlerinin ve orta zincirli triaçilgliserolün her ikisinin de alınması, total (açıl ve desaçil) ghrelinin miktarını değiştirmeden açıl ghrelinin mide konsantrasyonunu arttırmaktadır (165). Son olarak Yoshimoto ve arkadaşları desaçil ghrelinin plazma konsantrasyonunun serum kreatinin düzeyi ile anlamlı düzeyde korele olduğunu ve normal böbrek fonksiyonları olan bireylere kıyasla son dönem böbrek yetmezliği olan bireylerde plazma des-açıl ghrelinin düzeylerinin 2.8 kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (166).

1.3.4.Ghreltin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması

1.3.4.1.Ghreltin Reseptörleri ve Etki Mekanizması

GHS-R, 3q26.2'de kodlanmış genedir. Bu genin pre-mRNA'nın GHS-R1'i alternatif işleme tabi tutması sonucu GHS-R1a ve GSR-1b olmak üzere iki izoformu oluşur. Ghreltin GSR-1a'ya bağlanır. GSR-1b, GSR-1a gibi yaygın bir şekilde eksprese edilir fakat farklı olarak GSR1b'ye ghreltin veya sentetik büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS) bağlanmaz ve GSR-1b'nin fonksiyonel olup olmadığı bilinmemektedir (167). Ghreltinin iştah, gıda alımı ve enerji balansı üzerine etki ettiği bölgeler olan hipofiz bezi ve hipotalamusta GSR-1a reseptörleri yaygın olarak izole edilmiştir (168). İlginç şekilde biyolojik ritim, mood, kognisyon, hafıza, öğrenme gibi fonksiyonların kontrol edildiği santral sinir sisteminin hipokampus, substantia nigranın pars kompakta bölgesinde, mental tegmental bölge, dorsal ve medial raphe ve Edinger–Westphal çekirdekleri ve piriform kortekste de GHS-R1a ekspresyonu gösterilmiştir (169). Ayrıca, GHS-R1a aktivasyonu ghreltinin bir çok etkisini aracılık eden vagal nod ganglionlarında (169) ve mide, barsak, pankreas, adrenal ve tiroid bezi, gonad, over dokusu, tümöral dokular gibi bir çok periferel organda da gösterilmiştir (170). GHS-R1a aktivasyonu için Ser3' de açılasyon gereklidir (171). Bütün modifiye açıl-ghreltin analogları, anestezi verilmiş ratlarda GHS-R eksprese eden hücrelerde Ca²⁺ artışını sağlayarak aynı şiddette GH salgılanmasına neden olmaktadır (145) Desaçile ghreltin GHS-R1a' bağlanamadığı için etkilerinin oluşmasına başka reseptörler aracılık etmelidir. Des-açil ghreltin için spesifik ve des-açil ghreltin ve açil ghreltin için ortak reseptörlerin bulunması mümkün olmakla beraber, şu ana kadar bunların hiçbiri karakterize edilememiştir. Desaçil ghreltin'in hücre proliferasyonu ve metabolizma üzerine biyolojik aktivite gösterdiği ve kardiyomyozit, adiposit, prostatik ve iskelet kası hücre membranlarına bağlanmaktadır (172).

1.3.4.2. GHS'lar ve Ghreltinin Sinyal İletisi Yolları

GHS'lar, GH salınmasını stimüle eden sentetik bileşiklerdir. Bunlar G protein ailesinden reseptöre (GPCR) ve GHS reseptörüne (GHS-R) bağlanarak etki gösterirler (173). GHS-R aktivasyonu ve ghreltinin sinyal iletisi, protein kinaz C sistemi ile ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının artışı ile olur. GH salgılayıcı peptid 6 (GHRP-6) hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonlarını iki mekanizma ile artırır: **1.**

GHS-R1a'ya bağlanan ghrelin, fosfolipaz C'yi aktifler; plazma membranında depolanmış olan fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat hidroliz olur, diacilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) ayrılır. IP3, endoplazmik retikulumdaki IP3 reseptörüne bağlanır ve Ca²⁺ depolarından kalsiyum salınır. IP3, GH salınımını kolaylaştırır. Diğer yolda DAG plazma membranındaki protein kinaz C'yi aktifleştirir. Protein kinaz C tirozin fosforilasyonu yoluyla potasyum kanallarını inhibe eder ve depolarizasyona neden olur, böylece voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalları açılır. GHRP-6'nın Na⁺'a duyarlı iyon kanallarının açılmasını kolaylaştırdığı ve depolarizasyona neden olduğu gösterilmiştir (174).

1.3.4.3.Obestatin Reseptörü

Başlangıçta obestatin'in G protein ailesinde orphan reseptör GPR39'u aktive ettiği belirtilmiş (144). Moechars ve arkadaşları (175), obestatinin gastrointestinal ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde GPR39 reseptörü aracılığı ile fonksiyonel rolünün olduğunu belirterek bu fikri desteklemişlerdir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla obestatinin bu reseptör üzerine olan etkisi doğrulanamamıştır (176, 177). Çalışmalardaki bu çelişki nedeniyle günümüzde obestatinin dokulardaki yerleşik reseptörü ya da reseptörleri hala bilinmemektedir.

1.3.5.Ghrelin Gen Ürünlerinin Etkileri

1.3.5.1.GH Sekresyonu

Ghrelin, hipofiz bezindeki somatotropik hücrelerdeki GSR1-a reseptörlerine bağlanır ve doza bağımlı olarak GH salgılanmasına neden olur. (178).Hipotalamustaki GHRH-nöronlarınfa aktivasyon, somatostatin nöronlarını inhibisyon yapar (179) ve vagal afferent aktivasyonu uyarır (169). Normal şartlarda desaçil ghrelin GHS-R1a'ya bağlanamadığı için GH sekresyonunu etkilemez. Bununla birlikte, transgenik farelerde des-açil ghrelinin aşırı ekspresyonu, GH-IGF-I aksını modüle edebilir (ghrelin verilmesi azalmış GH cevabı) (180). Ratlarda obestatinin intravenöz ve intraserebrovasküler verilmesi GH sekresyonunu etkilememektedir (181).

1.3.5.2.İştah ve Vucut Ağırlığı

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (182). Memelilerde ghrelin oreksijenik ve

adipogenik bir moleküldür. Oreksijenik etki hızlı başlar ama etkisi kısa sürelidir. Hipotalamus, enerji homeostazisi için kontrol merkezidir. Ghrelin hipotalamusta iştah üzerine etkisini üç yolla yapar: (150)

1. Mideden salgılanan ghrelin kan yoluyla hipotalamik ARC hücrelerine ulaşır ve kan beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer serebral hücrelere ulaşır.

2. Periferde sentezlenen ghrelin, vagal etkileşimlerle GHSR ekspresyonunu sağlar ve vagal etkileşimler nukleus traktusa ulaşarak hipotalamusu etkiler.

3. Ghrelin lokal olarak hipotalamusta sentezlenir ve Noropeptid Y (NPY) / iştah etkili protein (AGRP) ve diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşime girer.

Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir. NPY ve AGRP adlı oreksijenik peptidler, ARC'de aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir (155). İntraserebroventrikuler ghrelin uygulaması ARC'de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini artırır, periferel ghrelin uygulaması ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle eder (183). Ulaşılabilen yayınların çoğunda desaçil ghrelin ve gıda alımı arasında negatif ilişkinin olduğu belirtilse de (184), gıda alınmasını stimüle ettiğini (185), bildiren yayınlar da mevcuttur. Obestatinin gıda alımı üzerine olan etkileri konusunda insanlar üzerinde yapılan çalışmalar mevcut değildir ve ratlarda yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bazı araştırmalarda bazal ve ghrelin ile stimüle edilmiş durumlarda ghrelinin gıda alımını azalttığı ve kilo alınmasını baskılayabileceği belirtilirken (186) bazı araştırmalarda da obestatin'in gıda alımı ve kilo üzerine etkisinin olmadığı belirtilmektedir (187, 188). Son dönemlerde yapılan bir çalışmada bu durum kısmende olsa açıklığa kavuşturulmuştur. Kemirgenlerde intraperitoneal obestatin uygulaması ile gıda ve kilo alımını baskılamış ve U şeklinde doz cevap ilişkisi elde edilmiştir (189).

1.3.5.3.Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri

Ghrelin gen ürünlerinin değişik sistem ve organ üzerine olan bir çok etkisi tanımlanmış olup tablo 6'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Ghrelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri (198).

Etki	Ghrelin	Desaçil ghrelin	Obestatin
Gastrointestinal			
Ekzokrin sekresyon	↑↓↔(mide)/↑	↔ (mide)	↑ (pankreas)
Epitelyal koruma	↑	eb	eb
Motilite	↑ (mide ve kolon)	↓(mide)/↔	↓(mide- jejunum)
Kardiyovasküler			
Büyük.damarlarda	↑(sistemik)/↓	↑ (sistemik)	eb
Küçük.damarlarda	↑	eb	eb
Endotel fonksiyonları	↑	eb	eb
Kalp fonksiyonu	↑	↑	↔
Hücre proliferasyonu	↑↓	↑↓	↑
İmmün hücre üretimi	↑	↔	eb
Sitokin üretimi	↓	↔	eb
Osteoblast üretimi	↑	↑	↔
Osteoblast aktivitesi	↑	eb	↔
Uyku	↑	↔	↑
Hafıza	↑	↔	↑
Anksiyete	↑	↔	↓
İris kas releksasyonu			
Sfinkter	↑	↑	eb
Dilatör	↑	↔	eb

(↑), stimülasyon; (↔), etki yok; (↓), inhibiston; (eb), bilinmiyor.

1.3.5.4. Metabolizma

1.3.5.4.1. Glukoz Metabolizması

Ghrelin, beyinde nöronların glukoz duyarlılığını, insulin sekresyon ve aktivitesini ve hepatik glikogenezi düzenleyerek glukoz hemoztaına katılır (190). Akut olarak sistemik ghrelin uygulaması insanlarda insülin salınımını inhibe eder (144) ve plazma glukoz seviyesini arttırır (191). Desaçil ghrelin de glukoz

metabolizmasını regüle edebilir. Fare ve ratlardan izole edilen pankreasın adacık hücrelerinde des-açil ghrelin konsantrasyonunun plazma konsantrasyonu ile uyumlu bir şekilde açil ghrelinden 10 kat daha yüksek olduğu ve açil ghrelinin insülin sekresyonu üzerine olan etkilerini ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (192). Ayrıca insülinin endojen glukoz üretiminin inhibe etme kapasitesini ortadan kaldırdığı fakat glukoz tüketimini etkilemediği belirtilmektedir. Bu etkiler her iki peptidin aynı anda verilmesi ile elde edilmektedir (193).

Desaçil ghrelin primer hepatositlerden glukoz çıkışını inhibe eder ve ghrelinin glukoz serbestleştirici etkisini baskılar (194). Obestatinin insülin sekresyonu üzerine olan etkileri hakkındaki az sayıdaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve stimilasyon (195), inhibisyon (192), etki etmediği (186), şeklinde birbirleri ile çelişen yayınlar mevcuttur.

1.3.5.4.2.Lipid Metabolizması

Ghrelinin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipid metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar. Karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu ve AMPK' yi azaltırken lipogenik genlerin ekspresyonu ve trigliserin içeriğini indükler. Ghrelin gastroknemius kasının trigliserid içeriğini azaltmakta ve mitekondrial oksidatif enzim aktivitesini de arttırmaktadır. Aktif halde iken iskelet kaslarındaki yağ oranını azaltan peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör γ 'yı iskelet kaslarında selektif olarak arttırmaktadır (196). Bu şekilde ghrelin karaciğer trigliseridlerinin iskelet kaslarına depozisyonunun sağlamaktadır. Desaçil ghrelinin lipid metabolizması üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Açil ghrelince benzer şekilde des-açil ghrelince *in vivo* koşullarda direk olarak lipogenezisi arttırmakta (197) ve rat adipositlerinde isoproterenol ile indüklenen lipolizi inhibe etmektedir (156).

Obestatinin lipid mekanizması üzerine olan etkileri henüz bilinmemektedir.

1.3.5.5.Ghrelin Gen Ürünleri ve Reprodüktif Sisteme Etkileri

Reprodüktif fonksiyonlar temel olarak hipotalamo-pituiter- gonadal (HPG) aks daki hipotalamik GnRH, hipofizer gonadotropinler (LH, FSH), gonadlardaki seks steroidleri ve peptid hormonlar arasındaki karmaşık etkileşimler ile düzenlenmektedir (199).

Ghrelin ve GHS-R 1a'nın insan overinde periyodik olarak bulunduğu ve hücrel lokalizasyonu poliklonal antikolar kullanılan immünohistokimyasal metodlarla gösterilmiştir (200). Ovarian hilusdaki interstisyel hücrelerde, genç ve matür CL'da ghrelin varlığı gösterilmiş ancak herhangi bir aşamadaki ovarian folikülde, yeni gelişmekte olan CL'da ve gerileyen luteal dokuda ghrelin varlığı gösterilememiştir (201). Ghrelin sinyal sisteminin ligand ve reseptör komponentinin her ikisinde over içerisinde var olması, bu yeni molekülün overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rolünün olabileceği fikrine yol açmaktadır. İnsan ve primatlarda ghrelinin reproduktif sistemin kontrolündeki potansiyel etkileri hakkında şu ana kadar çok az bilgi mevcuttur. Ghrelinin insanlarda akut olarak verilmesinden sonra prolaktin sekresyonunda stimülatör cevap oluştuğu gösterilmiştir (202). Foliküler GHS-R1a peptid ekspresyonu folikül büyümesi ile paralellik gösterir (203). Ovariectomize dişi ratların hipotalamusuna yerleştirilen eksplantlarla ghrelinin GnRH salınmasını, prepubertal ve yetişkin ratların estrous sikluslarının farklı safhalarında GnRH ile indüklenen LH salınımını azaltabildiği gösterilmiştir (204). Fareler üzerinde yapılan bu gözlemden elde edilen sonuçlar ghrelinin LH pulsatilitesini etkilediğini ve hipotalamik bölgede gonadotropin aksı üzerine inhibitör etkisinin olduğunu desteklemektedir. Ghrelinin in vivo olarak FSH sekresyonu üzerine olan etkisi konusunda şu ana kadar kayda değer veri yoktur. Reproduktif aks üzerine santral etkisinin dışında, ghrelinin bir çok bölgede eksprese edildiği ve gonadal seviyede direkt olarak spesifik biyolojik etkilerinin olduğunu destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Kültüre domuz folikülleri ile yapılan izole bir çalışmada ghrelin tedavisinin östradiol sekresyonu ve aromataz aktivitesinde artma ve caspase-3 aktivitesinde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (205). Ghrelin aynı zamanda preimplantasyon dönemindeki embriyonun gelişiminin regüle edebilmektedir. Farelerde kültür ortamında preimplantasyon embriyonun gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (206). Yapılan bir çalışmada ghrelinin spontan veya oksitosinle oluşturulmuş izometrik kontraksiyon durumundaki myometrial liflerde inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir (207). Menstrüel fonksiyonların başlaması ve düzenli bir şekilde sürmesi için vücut ağırlığının kritik bir düzeyin üzerine çıkması, dolayısıyla vücuttaki yağ miktarının belirli bir düzeyin üzerine çıkması gerekmektedir. Yağ dokusundan kaynaklanan

leptin hormonunun tanımlanması ile vücudun enerji homeostazının sürdürülmesinde karmaşık düzenleyici bir nöroendokrin ağın varlığı dikkati çekmiştir. Leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı arttırmak olan NPY'nin ARC'den ekspresyonunu ve salınımını inhibe etmektedir. Ghrelin ve leptin, “*Ying-Yang*” prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotalamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilmektedir. Artmış NPY aktivitesi gonadotropin aksını ve seksüel olgunlaşmayı inhibe eder ayrıca gıda kısıtlaması ve enerji azlığında direk etki gösterir. Leptin hipotalamustan NPY salınımını etkilediği böylece reproduktif fonksiyon ve seksüel olgunlaşmada rol oynadığı düşünülmektedir. İyi beslenme koşullarında artan leptin düzeyi NPY aktivitesini baskılar. Leptin ayrıca NPY'yi inhibe edip gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin sentezini stimüle eder (208). Obestatin insanlarda kilo alımı ve enerji tüketiminde ghreline ters etkiler oluşturur (186). Desaçil ghrelin'in yetişkin erkek ratlara akut olarak verilmesi açil ghrelinin LH sekresyonu üzerine olan inhibe edici etkisine benzer etkiler oluşturmaktadır. Ayrıca tekrarlayan dozlarda desaçil ghrelin uygulamaları, pubertada gonadotropin aksının aktivasyonunun parsiyel süpresyonunda açil ghrelin kadar etkilidir (209). Obestatin'in reproduktif fonksiyonlara etkisi hakkındaki bilgiler rodentler üzerinde yapılan deneylerden elde edilen bilgiler ile sınırlıdır. Son dönemde yapılan bir çalışmada obestatin in domuz overinde granüloza hücre proliferasyonu, apoptozisi ve progesteron sekresyonunu stimüle ederek granüloza hücre fonksiyonlarını direk olarak kontrol edebileceği belirtilmektedir (210). Normal menstrüel siklusu olan kadınlardaki endometrium dokusundaki ghrelin ekspresyonu ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Menstrüel siklusun proliferatif fazında ve stromal hücrelerde imminohistokimyasal ekspresyonun olmadığını (211), proliferatif fazda zayıf, sekretuar fazda özellikle glandüler hücrelerde şiddetli ekspresyonun olduğunu (212), belirten az sayıda yayın mevcuttur. Uterin leiomyomlarda ve endometrial poliplerde ghrelin ekspresyonunu araştıran çalışma olmamakla birlikte imminohistokimyasal olarak overden kaynaklanan bazı benign ve malign tümörlerde GHS-R1a ekspresyonunda farklı sonuçlar bulmuşlardır (201).

Bu çalışma daha önce literatürde olmayan RİA ve immunohistokimyasal yöntem ile yerleşim yerlerine göre uterin leiomyomlar ve komşuluğundaki myometrium ile endometrial polip ve komşuluğundaki endometriumun doku örneklerinde ghrelin ve obestatin ekspresyonunu araştıran ilk çalışma özelliğine sahiptir.

Ghrelinin hem ligand hem de reseptör komponentlerinin her ikisinin de endometrium dokusunda var olması, ghrelinin damar düz kaslarında exprese edilmesi obestatin ile birlikte uterin leiomyomlar ve endometrial poliplerin fizyopatolojilerinde rollerinin olabileceği fikrine yol açmıştır.

Bu çalışma:

(i) Ghrelin ve obestatinin immunohistokimyasal olarak myomlu ve komşu myometrium dokusu ile fazlara göre ayrılmış endometrial polip ve komşu endometrium dokusunda ekspresyonunun olup olmadığını göstermek,

(ii) Eğer ekspresyon varsa uterin leiomyomlu ve endometrial polipli olguların serum ve doku örneklerindeki total ghrelin, açıl ghrelin, desaçil ghrelin ve obestatin düzeylerinin bu patolojik dokuların komşuluğundaki myometrium ve endometrium doku örneklerine göre değişiklik gösterip göstermediğini ortaya çıkarmak için yapılmıştır.

2. MATERYAL – METOD

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ile Patoloji Anabilim Dalı Kliniğinde Ocak 2008- Ocak 2009 tarihleri arasında, FÜTF Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 11.07.2008 tarih ve 598 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındıktan sonra histopatolojik olarak uterin leiomyom tanısı konulan 45 olgu ile endometrial polip tanısı konulan 15 olgu üzerinde yürütüldü.

2.1.Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran histopatolojik olarak uterin leiomyom tanısı konulan 45 olgu ile endometrial polip tanısı konulan 15 olgu dahil edildi.

Olguların seçiminde, yaş ve BMI (Body Mass Index) sınırlaması yapılarak 18-40 yaşları arasında BMI'i 18.5 - 24.9 kg/m² olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların, başlangıçta ayrıntılı medikal, cerrahi, obstetrik ve jinekolojik öyküleri alınıp, fizik muayenesinde; boy, kilo, kan basıncı ölçümleri yapılarak, BMI standart formül olan vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²) olarak, hesaplanmıştır. Olguların tümü galaktore yönünden değerlendirilip, tiroid bezi ve pelvik muayeneleri yapılarak kayıtları tutuldu. Çalışmaya dahil edilen uterin leiomyomlu ve endometrial polipli olgulardan, yapılan incelemelerde uterin leiomyomlu olgu için(myom dışında) ve endometrial polipli olguda(polip dışında) her iki grup için ise; ovarian veya adnexial kitlesi olan olgular, endometriozis veya endometrioma gibi over kisti ile uyumlu laparoskopik ve ultrasonografik bulguları olan ya da malignite şüphesi, Turner sendromu, tıkaçıcı uyku apnesi, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, fonksiyonel dispepsi, Diabet yada Gestasyonel Diyabet öyküsü, gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı medikal tedavi almış olanlar, Cushing Sendromu, 21 hidroksilaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olan olgular çalışma dışında tutuldu. Kontrol grubu olarak myom ve polip komşuluğundaki normal myometrium ile normal endometrium dokusu seçildi.

Çalışmaya dahil edilen olgular dört gruba her grupta kendi içinde iki alt gruba,dördüncü gruptaki alt gruplarda kendi içinde iki alt gruba daha ayrılarak toplam on grup oldu:

Grup I: Subseröz myomu olan olgular (n:15)

Grup Ia) Myom dokusu (n:15)

Grup Ib) Myom komşuluğundaki normal myometrium dokusu (n:15)

Grup II: İntramural myomu olan olgular (n:15)

Grup IIa) Myom dokusu (n:15)

Grup IIb) Myom komşuluğundaki normal myometrium dokusu (n:15)

Grup III: Submüköz myomu olan olgular (n:15)

Grup IIIa) Myom dokusu (n:15)

Grup IIIb) Myom komşuluğundaki normal myometrium dokusu (n:15)

Grup IV: Endometrial polibi olan olgular (n:15)

Grup IVa) Polip dokusu (n:15)

Grup IVa I) Endometriumun proliferasyon dönemindeki polip dokusu (n:9)

Grup IVa II) Endometriumun sekretuar dönemindeki polip dokusu (n:6)

Grup IVb) Polip komşuluğundaki normal endometrium dokusu (n:15)

Grup IVb I) Proliferasyon dönemindeki endometrium dokusu (n:9)

Grup IVb II) Sekretuar dönemindeki endometrium dokusu (n:6)

Tüm gruplarda uterin leiomyom ve endometrial polip tanısı histopatolojik olarak konulup myomlar intraoperatif olarak inspeksiyonla yerleşim yerlerine göre gruplara ayrılmış, polip ve komşuluğundaki endometrial doku örnekleri noyes kriterlerine göre günlendirilmiştir.

2.2.Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması

Çalışma için bütün gruplardan operasyon öncesi 5 ml kan örnekleri bir gecelik açlık sonrası alınıp, alınan örnekler 4000 rpm 10 dk oda ısısında santrifüj edildikten sonra ghrelın ve obestatin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml örnek için bir proteaz inhibitörü olan 20-30 µl aprotinin/ml (400 kallikrein inactivator units, KIU) ve 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Bu örnekler çalışılana kadar – 20 °C’de saklandı. Myom ve polip ile komşuluklarındaki normal myometrium ve endometrium doku örnekleri ise cerrahi olarak çıkarılıp histopatolojik olarak myom ve polip tanısı doğrulandıktan sonra her olgudan myom için ayrı, komşuluğundaki normal

myometrium dokusu için ayrı, polip ve komşuluğundaki endometrium dokusu içinde yine aynı şekilde ayrı ayrı bir kısım örnek immunohistokimyasal boyama için formolde tespit edilerek saklandı. yaklaşık 15 mg doku ise peptidlerin proteazlar tarafından parçalanmasını önlemek için 100 C⁰ de 5 dakika kaynatma işlemine tabii tutulduktan sonra doku; demir moldta ezilerek PBS (%5, w/v) içerisinde homojenize edildi. Homojenasyon 4000 rpm 10 dk oda ısısında santrifüj edilerek üstte kalan berrak (supernatant) kısım ghrelin ve obestatin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml örnek için bir proteaz inhibitörü olan 20-30 µl aprotinin/ml (400 kallikrein inactivator units, KIU) ve 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Örnekler çalışılana kadar – 20 °C’de saklandı.

2.3.İmmunohistokimyasal Yöntem

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı laboratuvarında çalışmaya dahil edilen tüm myom, komşu myometrium, polip ile komşuluğundaki endometrium doku örneklerinde ghrelin ve obestatin ekspresyonunu immunohistokimyasal yöntem ile belirlemek için formalin ile fikse olan tüm dokular parafine gömüldü. Ardından tüm dokulardan Poly-L- Lysine ile kaplı lamlara, minör modifikasyonlar (Lab Vision Corporation, USA) ile avidin-biyotin-peroksidaz kompleks (ABC) tekniği kullanılarak 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere 15 dakika etüvde 56°C’de bekletildi. 20 dakika içinde 5 ksilenden geçirilmek suretiyle devam eden deparafinizasyondan sonra yine 20 dakika içinde İnen alkol serilerinden (%96,%90, %80, %70) geçirilip rehidrate edildi. Distile suda 5 dakika yıkandı. Endojen peroksidaz aktivite % 3’ lük Hidrojen Peroksit(H₂O₂) ile 10 dakika bloke edildi. ABC üretim protokolüne uygun olarak hazırlandı. Doku kesitleri mikro dalga fırında Citrate Buffer (ph:6) içerisinde 800 W 5+5 dakika ve 640 W 5 dakika uygulama yapıldı. Mikrodalgadan sonra 20 dakika oda ısısında bekletildi. Sonra 0,01 M Fosfat Buffered Saline (PBS) (Ph:7,4) ile yıkandı. Kesitlerin etrafı kurularak cam kalemi ile çizildi. Nonspesifik antikor bağlanmasını önlemek için 10 dakika bloke edici ajan Ultra V Blok inkübe edildi. Ardından kesitlere rabbit anti-ghrelin (human)(1/400 dilüe)(Phoenix Inc.) primer antikor 38°C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Ardından PBS ‘de yıkanarak biotinylated Goat Antiserum (Lab Vision Corporation) ile 38°C de 10 dakika inkübe edildi. Tekrar PBS’de yıkandıktan sonra Streptavidin-Biyotin-Peroksidaz kompleks her kesite 10 dakika süre ile inkübe edildi. Kesitler iki

defa 5 dakika süre ile PBS 'de yıkandı. Kromogen olarak Aminoetil Karbazol (AEC)damlatılarak 10 dakika süre renk alınmaya kadar inkübasyona bırakıldı. Tüm kesitler çeşme suyunda yıkanarak zıt boyama sağlamak için Mayer Hematoksilende 1-2 dakika bekletildi. 5 dakika çeşme suyunda yıkandıktan sonra dokulara zarar verilmeden kenarları silindi. Kesitler Ultramount ile kapatıldı. Işık mikroskopu altında değerlendirildi. Obestatin ekspresyonunu saptamak için aynı aşamalardan oluşan immunohistokimyasal yöntemde Anti Obestatin antikoru (Phoenix Inc.) primer antikor olarak uygulandı. Kesitlerdeki ghrelin ve obestatin immunhistokimyasal boyanması semikantitatif bir yöntem ile değerlendirildi. Endometrial polip ve endometrium dokuların değerlendirilmesinde stromal, glandüler ve luminal hücreler, myom ve myometrium dokuları için ise stroma ve myometrium hücreler göz önüne alındı. Ghrelin ve obestatin stromal, glandüler ve luminal hücrelerdeki sitoplazmik immun boyanma şiddeti açısından;

0: boyanma yok

+: az boyanma

++: orta yoğunlukta boyanma

+++ : kuvvetli yoğunlukta boyanma olarak değerlendirilmiştir.

2.4.Enzim İmmunoassay (EIA) ve ELİSA

Kan, myom, komşu myometrium, polip ile komşuluğundaki endometrium dokularından elde edilen örneklerden obestatin düzeyleri; BACHEM marka (Peninsula Laboratories, LLC, a member of the BACHEM group, San Carlos, CA 94070, USA) Human Obestatin EIA kiti kullanılarak [Lot No: S-1284, limit determinasyonu 0-25000 pikogram (pg/ml)] kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Kan, myom, komşu myometrium, polip ile komşuluğundaki endometrium dokularından hazırlanan örnekler; Millipore (Cat.EZGRA-88K) marka Human Ghrelin (Active) ELİSA kiti kullanılarak [LOT No.1460610, determinasyonu 3,6-63.5 pikogram/mililitre (pg/ml), intra assay katsayısı %7.0, inter assay katsayısı %8.2] ve T-Ghr aynı firma tarafından üretilen (Cat.EZGRT-89K) Human Ghrelin (Total) ELİSA kiti [LOT No. Egt-2K, determinasyonu aralığı 170-352 pg/ml, intra assay katsayısı %6.3, inter assay katsayısı %7.0] kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı. Deaçil ghrelin düzeyleri total ghrelin değerlerinden açıl ghrelin

değerlerinin matematiksel olarak çıkarılması ile belirlendi. Her üç gruptaki tüm olgulardan alınan venöz kan, myom, komşu myometriyum, polip ile komşuluğundaki endometriyum dokularından elde edilen örneklerde belirlenen açıl ghrelin, desaçil ghrelin, total ghrelin ve obestatin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak immunohistokimyasal boyama ile korelasyonu araştırıldı.

2.5.İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart deviasyon, şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında One-Way ANOVA post hock test olarak tukey's testleri kullanıldı P< 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

3. BULGULAR

Grup I: Subseröz myomu olan 15 olgu, Grup Ia: Subseröz myomlu 15 hastanın myom dokusu , Grup Ib: Subseröz myomlu 15 hastanın myom komşuluğundaki normal myometrium dokusu, Grup II: İntramural myomu olan 15 olgu, Grup IIa: İntramural myomlu 15 hastanın myom dokusu, Grup IIb: İntramural myomlu 15 hastanın myom komşuluğundaki normal myometrium dokusu, Grup III: Submüköz myomu olan 15 olgu, Grup IIIa:Submüköz myomlu 15 hastanın myom dokusu, Grup IIIb :Submüköz myomlu 15 hastanın myom komşuluğundaki normal myometrium dokusu, Grup IV: Endometrial polibi olan 15 olgu, Grup IVaI :Proliferatif dönemdeki endometrial polipli 9 hastanın polip dokusu, Grup IVa II: Sekretuar dönemdeki endometrial polipli 6 hastanın polip dokusu, Grup IVb I: Proliferatif dönemdeki 9 endometrial polipli hastanın polip komşuluğundaki normal endometrium dokusu, Grup IVb II: Sekretuar dönemdeki endometrial polipli hastanın polip komşuluğundaki normal endometrium dokusu olan 6 hasta idi.Gruplar demografik özelliklerine göre kıyaslandığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) saptandı. (Tablo 7)

3.1. Enzim immunoassay(EIA)

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom, proliferatif ve sekretuar dönemdeki endometrial polip gruplarındaki hastaların serum açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0.05$) (Tablo8).

Tablo 7: Çalışma gruplarının demografik özellikleri.

Gruplar	n	Yaş (yıl)	VKİ (kg/m²)	Bel/Kalça oranı
GrupI	15	30.06±3.71	22.39±0.92	0.72±0.15
GrupII	15	30.53±3.18	22.85±0.47	0.70±0.21
GrupIII	15	31.13±3.15	22.63±1.01	0.72±0.20
GrupIV (aI-bI)	9	29.77±2.16	22.40±1.06	0.71±0.26
Grup IV (aII-bII)	6	29.33±1.96	22.41±0.57	0.71±0.22
P değeri		0.677	0.126	0.367

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05

n: olgu sayısı

VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 8: Çalışma gruplarının serum ghrelin düzeyleri

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml).	Desaçile ghrelin(pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml).
GrupI	15	97.54±63.04	484.66±125.05	582.20±162.91
GrupII	15	93.21±25.61	533.18±187.48	626.40±184.41
GrupIII	15	96.40±39.53	507.19±185.05	603.60±166.60
GrupIV (aI-bI)	9	99.13±32.76	455.75±91.05	554.88±109.58
Grup IV (aII-bII)	6	68.70±30.57	535.63±160.49	604.33±182.16
P değeri		0.483	0.779	0.858

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05

n: olgu sayısı

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom, proliferatif ve sekretuar dönemdeki endometrial polip gruplarındaki hastaların serum obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmadı. (p>0.05) (Tablo9)

Subseröz myom ve ona komşu myometriyum gruplarındaki olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark görülmedi. (p>0.05) (Tablo10)

Tablo 9: Çalışma gruplarının serum obestatin düzeyleri

Gruplar	n	Obestatin (pg/ml).
GrupI	15	373.30±198.09
GrupII	15	459.30±340.51
GrupIII	15	379.30±273.82
GrupIV (aI-bI)	9	500.00±342.78
Grup IV (aII-bII)	6	398.30±359.47
P değeri		0.863

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Tablo 10: Subseröz myom ve myometrium gruplarının doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml)	Desaçile ghrelin (pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml)
Grup Ia	15	159.13±22.74	1052.06±131.08	1211.20±138.12
Grup Ib	15	159.00±23.11	1074.60±166.94	1233.60±159.36
P değeri		1.000	0.997	0.996

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Subseröz myom ve ona komşu myometrium gruplarındaki olguların doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark görülmedi. (p>0.05) (Tablo11)

İntramural myom ve komşuluğundaki myometrium gruplarındaki olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark görülmedi. (p>0.05) (Tablo12)

İntramural myom ve komşuluğundaki myometrium doku gruplarındaki olguların doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark görülmedi. (p>0.05) (Tablo13)

Tablo 11: Subseröz myom ve myometriyum doku gruplarının doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Obestatin (pg/ml)
Grup Ia	15	260.00±135.22
Grup Ib	15	306.70±157.96
P değeri		0.971

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Tablo 12: İntamural myom ve myometriyum doku gruplarının doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml)	Desaçile ghrelin (pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml)
Grup IIa	15	156.13±47.90	1083.93±127.99	1240.06±108.74
Grup IIb	15	158.66±34.16	1079.66±106.78	1237.80±92.45
P değeri		1.000	1.000	1.000

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Tablo 13: İntamural myom ve ona komşu myometriyum gruplarının doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Obestatin (pg/ml).
Grup IIa	15	286.70±168.47
Grup IIb	15	226.70±122.28
P değeri		0.917

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Submüköz myom ve komşuluğundaki myometriyum doku gruplarındaki olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark görülmedi. (p>0.05) (Tablo14)

Tablo 14: Submüköz myom ve ona komşu myometrium doku gruplarının doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml)	Desaçile ghrelin (pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml)
Grup IIIa	15	156.33±31.39	1049.53±122.79	1253.40±124.06
Grup IIIb	15	161.00±35.39	1087.40±144.06	1235.06±120.16
P değeri		0.999	0.972	0.999

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Submüköz myom ve komşuluğundaki myometrium doku gruplarındaki olguların doku obestatin düzeyinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark görülmedi. (p>0.05) (Tablo15)

Tablo 15: Submüköz myom ve ona komşu myometrium doku gruplarının doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Obestatin (pg/ml)
Grup IIIa	15	266.70±187.72
Grup IIIb	15	273.3±201.66
P değeri		1.000

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom, gruplarındaki olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında ; Myomu olan grupların hem internal (myom dokusu ile komşuluğundaki normal myometrium dokusu) karşılaştırılmasında hemde external (gruplar arası) karşılaştırılmasında doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. (p>0.05) (Tablo16).

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom, gruplarındaki hastaların doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında ; myomu olan grupların hem internal (myom dokusu komşuluğundaki normal myometrium dokusu) karşılaştırılmasında

hemde external (gruplar arası) karşılaştırılmasında doku obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.($p>0.05$) (Tablo17)

Tablo 16:Myom ve komşu myometrium gruplarının doku ghrelin düzeyleri.

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml)	Desaçile ghrelin (pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml)
Grup Ia	15	159.13±22.74	1052.06±131.08	1211.20±138.12
Grup Ib	15	159.00±23.11	1074.60±166.94	1233.60±159.36
Grup IIa	15	156.13±47.90	1083.93±127.99	1240.06±108.74
Grup IIb	15	158.66±34.16	1079.66±106.78	1237.80±92.45
Grup IIIa	15	156.33±31.39	1049.53±122.79	1253.40±124.06
Grup IIIb	15	161.00±35.39	1087.40±144.06	1235.06±120.16
P değeri		0.999	0.972	0.940

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P<0.05$
n: olgu sayısı

Tablo 17: Myom ve komşuluğundaki normal myometrium çalışma gruplarının doku obestatin düzeyleri

Gruplar	n	Obestatin (pg/ml)
Grup Ia	15	260.00±135.22
Grup Ib	15	306.70±157.96
Grup IIa	15	286.70±168.47
Grup IIb	15	226.70±122.28
Grup IIIa	15	266.70±187.72
Grup IIIb	15	273.3±201.66
P değeri		0.767

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P<0.05$
n: olgu sayısı

Proliferatif ve sekretuar dönemdeki endometrial polip gruplarındaki hastaların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması anlamlı olarak farklı bulundu. ($p< 0.05$) (Tablo18).

Proliferatif ve sekretuar dönemdeki endometrial polip gruplarındaki hastaların doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında sekretuar dönemde anlamlı olarak farklı bulundu. (Tablo19) ($p < 0.05$).

Tablo 18: Proliferatif ve sekretuar dönemdeki endometrial polip gruplarındaki olguların doku ghrelin, düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml)	Desaçile ghrelin (pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml)
Grup IV aI	9	238.88±66.78	1433.77±245.19	1672.66 ±267.26
Grup IV aII	6	537.16±69.97	2443.00±48.96	2930.16±61.74
P değeri		.000	.000	.000

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$
n: olgu sayısı

Tablo 19: Endometrial polip dokularında obestatinin sekretuar ve proliferatif dönem bakımından doku düzeyinde karşılaştırılması.

Gruplar	n	Obestatin (pg/ml).
Grup IV aI	9	1211.10±368.93
Grup IV aII	6	3450.00±423.08
P değeri		0.01

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$
n: olgu sayısı

Endometrial polip komşuluğundaki endometrium doku grubu proliferatif ve sekretuar döneme göre olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması anlamlı olarak farklı bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo20).

Endometrial polip komşuluğundaki endometrium doku grubu proliferatif ve sekretuar döneme göre olguların doku obestatin düzeyi karşılaştırılmasında sekretuar dönem anlamlı olarak farklı bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo21).

Tablo 20: Endometrial polip komşuluğundaki endometrium dokularında açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin sekretuar ve proliferatif dönem açısından doku düzeyinde karşılaştırılması.

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml)	Desaçile ghrelin (pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml)
Grup IV bI	9	272.44±49.15	1439.66±231.49	1723.22±291.27
Grup IV bII	6	941.00±102.41	3161.66±361.73	4105.00±462.90
P değeri		.000	.000	.000

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Tablo 21: Endometrial polip komşuluğundaki endometrium dokularında obestatinin sekretuar ve proliferatif dönem açısından doku düzeyinde karşılaştırılması.

Gruplar	n	Obestatin (pg/ml)
Grup IV bI	9	1444.40±583.33
Grup IV bII	6	6300.00±2063.98
P değeri		<0.005

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Tablo 22: Proliferatif dönemdeki Endometrial polip ve endometrium gruplarının doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Proliferatif dönem. (pg/ml)			
Örnekler	GrupIVaI(n:9)	GrupIVbI(n:9)	P değeri
Açile ghrelin	238.88±66.78	272.44±49.15	0.751
Desaçile ghrelin	1433.77±245.19	1439.66±231.49	1.00
Total ghrelin	1672.66±267.26	1723.22±291.27	0.984

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Endometrial polip grubu ile komşuluğundaki endometrium grubu proliferatif döneme göre olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. (P>0.05) (Tablo22).

Endometrial polip grubu ile komşuluğundaki endometrium grubu proliferatif döneme göre olguların doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. (p>0.05) (Tablo23).

Tablo 23: Endometrial polip grubu ile komşuluğundaki endometrium grubu proliferatif döneme göre olguların doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılması.

Proliferatif dönem (pg/ml).			
Örnekler	GrupIVaI(n:9)	GrupIVbI(n:9)	P değeri
Obestatin	1211.10±368.93	1444.40±583.33	0.960

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Endometrial polip grubu ile komşuluğundaki endometrium grubu sekretuar döneme göre olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında sekretuar dönemde proliferatif döneme göre anlamlı farklılık tespit edildi. (p< 0.05) (Tablo24).

Tablo 24: Sekretuar dönemdeki Endometrial polip ve endometrium gruplarının doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.

Sekretuar dönem (pg/ml)			
Örnekler	GrupIVaII(n:6)	GrupIVbII(n:6)	P değeri
Açile ghrelin	537.16±69.97	941.00±102.41	0.00
Desaçile ghrelin	2443.00±48.96	3161.66±361.73	0.00
Total ghrelin	2930.16±61.74	4105.00±462.90	0.00

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05
n: olgu sayısı

Sekretuar dönemdeki Endometrial polip ve endometrium gruplarının doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında sekretuar dönemde proliferatif döneme göre anlamlı farklılık tespit edildi. (p< 0.05) (Tablo25).

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom grupları ve bu myomlara komşu myometrium grupları ile proliferatif dönemdeki endometrial polip grubunun doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında proliferatif dönemdeki endometrial polip grubu tüm myom ve myometrium grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo26).

Tablo 25: Sekretuar dönemdeki Endometrial polip ve endometrium gruplarının doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılması

Sekretuar dönem (pg/ml).			
Örnekler	GrupIVaII(n:9)	GrupIVbII(n:9)	P değeri
Obestatin	3450.00±423.08	6300.00±2063.98	0.00

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$
n: olgu sayısı

Tablo 26: Tüm myom ve myometrium doku grupları ile proliferatif dönem endometrial polip grubunun doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Açile ghrelin* (pg/ml)	Desaçile ghrelin* (pg/ml)	Total ghrelin* (pg/ml)
Grup Ia	15	159.13±22.74	1052.06±131.08	1211.20±138.12
Grup Ib	15	159.00±23.11	1074.60±166.94	1233.60±159.36
Grup IIa	15	156.13±47.90	1083.93±127.99	1240.06±108.74
Grup IIb	15	158.66±34.16	1079.66±106.78	1237.80±92.45
Grup IIIa	15	156.33±31.39	1049.53±122.79	1253.40±124.06
Grup IIIb	15	161.00±35.39	1087.40±144.06	1235.06±120.16
Grup IVaI	9	238.88±66.78	1433.77±245.19	1672.66±267.26

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$
n: olgu sayısı

* : tüm myom ve myometrium doku gruplarının proliferatif faz endometrial polip doku grubu (Grup IVaI) ile karşılaştırması sonucu ($p < 0.05$) bulunmuştur.

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom grupları ve bu myomlara komşu myometrium grupları ile proliferatif dönemdeki endometrial polip

grubunun doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında proliferatif dönemdeki endometrial polip grubu tüm myom ve myometrium grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo27)

Tablo 27: Tüm myom ve myometrium doku grupları ile proliferatif dönem endometrial polip grubunun doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Obestatin (pg/ml)	P *değeri
Grup Ia	15	260.00±135.22	0.001
Grup Ib	15	306.70±157.96	0.002
Grup IIa	15	286.70±168.47	0.001
Grup IIb	15	226.70±122.28	0.000
Grup IIIa	15	266.70±187.72	0.001
Grup IIIb	15	273.3±201.66	0.001
Grup IVaI	9	1211.10±368.93	

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$

n: olgu sayısı

*: tüm myom ve myometrium doku gruplarının proliferatif faz endometrial polip doku grubu (Grup IVaI) ile karşılaştırması sonucu elde edilen p değeri

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom grupları ve bu myomlara komşu myometrium grupları ile sekretuar dönemdeki endometrial polip grubunun doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında proliferatif dönemdeki endometrial polip grubu tüm myom ve myometrium grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo28).

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom grupları ve bu myomlara komşu myometrium grupları ile sekretuar dönemdeki endometrial polip grubunun doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında proliferatif dönemdeki endometrial polip grubu tüm myom ve myometrium grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo29).

Tablo 28 : Tüm myom ve myometriyum doku grupları ile sekreteruar dönem endometrial polip grubunun doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Açile ghrelin* (pg/ml)	Desaçileghrelin* (pg/ml)	Total ghrelin* (pg/ml)
Grup Ia	15	159.13±22.74	1052.06±131.08	1211.20±138.12
Grup Ib	15	159.00±23.11	1074.60±166.94	1233.60±159.36
Grup IIa	15	156.13±47.90	1083.93±127.99	1240.06±108.74
Grup IIb	15	158.66±34.16	1079.66±106.78	1237.80±92.45
Grup IIIa	15	156.33±31.39	1049.53±122.79	1253.40±124.06
Grup IIIb	15	161.00±35.39	1087.40±144.06	1235.06±120.16
Grup IV aII	6	537.16±69.97	2443.00±48.96	2930.16±61.74

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05 n: olgu sayısı

* : tüm myom ve myometriyum doku gruplarının sekreteruar faz endometrial polip doku grubu (Grup IVaII) ile karşılaştırması sonucu her grup için (p< 0.05) bulunmuştur.

Tablo 29 : Tüm myom ve myometriyum doku grupları ile sekreteruar dönem endometrial polip grubunun doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Obestatin (pg/ml)	P *değeri
Grup Ia	15	260.00±135.22	0.000
Grup Ib	15	306.70±157.96	0.000
Grup IIa	15	286.70±168.47	0.000
Grup IIb	15	226.70±122.28	0.000
Grup IIIa	15	266.70±187.72	0.000
Grup IIIb	15	273.3±201.66	0.000
Grup IV aII	6	3450.00±423.08	

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05 n: olgu sayısı

* : tüm myom ve myometriyum doku gruplarının sekreteruar faz endometrial polip doku grubu(Grup IVaII) ile karşılaştırması sonucu elde edilen p değeri.

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom grupları ve bu myomlara komşu myometriyum grupları ile proliferatif dönemdeki endometriyum grubunun doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin

karşılaştırılmasında proliferatif dönemdeki endometrium grubunda tüm myom ve myometrium grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo30).

Tablo 30: Tüm myom ve myometrium doku grupları ile proliferatif dönem endometrial polip grubunun doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Açile ghrelin* (pg/ml)	Desaçileghrelin* (pg/ml)	Total ghrelin* (pg/ml)
Grup Ia	15	159.13±22.74	1052.06±131.08	1211.20±138.12
Grup Ib	15	159.00±23.11	1074.60±166.94	1233.60±159.36
Grup IIa	15	156.13±47.90	1083.93±127.99	1240.06±108.74
Grup IIb	15	158.66±34.16	1079.66±106.78	1237.80±92.45
Grup IIIa	15	156.33±31.39	1049.53±122.79	1253.40±124.06
Grup IIIb	15	161.00±35.39	1087.40±144.06	1235.06±120.16
Grup IV bI	9	272.44±49.15	1439.66±231.49	1723.22±291.27

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$

n: olgu sayısı

*: tüm myom ve myometrium doku gruplarının proliferatif faz endometrium doku grubu

(Grup IVbI) ile karşılaştırması sonucu her grup için ($p < 0.05$) bulunmuştur.

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom grupları ve bu myomlara komşu myometrium grupları ile proliferatif dönemdeki endometrium grubunun doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında proliferatif dönemdeki endometrium grubu tüm myom ve myometrium grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo31).

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom grupları ve bu myomlara komşu myometrium grupları ile sekretuar dönemdeki endometrium grubunun doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında sekretuar dönemdeki endometrium grubunda tüm myom ve myometrium grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo32).

Tablo 31: Tüm myom ve myometrium doku grupları ile proliferatif dönemdeki endometrium grubunun doku obstatin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Obstatin (pg/ml)	P *değeri
Grup Ia	15	260.00±135.22	0.000
Grup Ib	15	306.70±157.96	0.000
Grup IIa	15	286.70±168.47	0.000
Grup IIb	15	226.70±122.28	0.000
Grup IIIa	15	266.70±187.72	0.000
Grup IIIb	15	273.3±201.66	0.000
Grup IV bI	9	1444.40±583.33	

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05 n: olgu sayısı

* : tüm myom ve myometrium doku gruplarının sekretuar faz endometrial polip doku grubu (Grup IVaII) ile karşılaştırması sonucu elde edilen P değeri

Tablo 32: Tüm myom ve myometrium doku grupları ile sekretuar dönem endometrium grubunun doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Açile ghrelin* (pg/ml)	Desaçile ghrelin* (pg/ml)	Total ghrelin* (pg/ml)
Grup Ia	15	159.13±22.74	1052.06±131.08	1211.20±138.12
Grup Ib	15	159.00±23.11	1074.60±166.94	1233.60±159.36
Grup IIa	15	156.13±47.90	1083.93±127.99	1240.06±108.74
Grup IIb	15	158.66±34.16	1079.66±106.78	1237.80±92.45
Grup IIIa	15	156.33±31.39	1049.53±122.79	1253.40±124.06
Grup IIIb	15	161.00±35.39	1087.40±144.06	1235.06±120.16
Grup IV bII	6	941.00±102.41	3161.66±361.73	4105.00±462.90

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05 n: olgu sayısı

*: tüm myom ve myometrium doku gruplarının sekretuar faz endometrium doku grubu

(Grup IVbII) ile karşılaştırması sonucu her grup için p<0.05 bulunmuştur.

Subseröz myom, intramural myom, submüköz myom grupları ve bu myomlara komşu myometrium grupları ile sekretuar dönemdeki endometrium grubunun doku obstatin düzeylerinin karşılaştırılmasında sekretuar dönemdeki

endometrium grubu tüm myom ve myometrium grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo33).

Tablo 33: Tüm myom ve myometrium doku grupları ile sekreteruar dönemdeki endometrium grubunun doku obestatin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	Obestatin (pg/ml)	P *değeri
Grup Ia	15	260.00±135.22	0.000
Grup Ib	15	306.70±157.96	0.000
Grup IIa	15	286.70±168.47	0.000
Grup IIb	15	226.70±122.28	0.000
Grup IIIa	15	266.70±187.72	0.000
Grup IIIb	15	273.3±201.66	0.000
Grup IV bII	6	6300.00±2063.98	

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$

n: olgu sayısı

*: tüm myom ve myometrium doku gruplarının sekreteruar faz endometrium doku grubu

(Grup IVaII) ile karşılaştırması sonucu elde edilen p değeri

Tüm gruplar arasında serum açile ghrelin, desaçile ghrelin, total ghrelin ve obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ghrelinin temel üretim yeri mide glandüler hücreleri olduğu göz önünde bulundurulursa; myom dokusu ,myometrium ,endometrial polip ve endometrium dokularından lokal olarak eksprese olmakta fakat serum düzeyine katkısı anlamlı olmamaktadır.

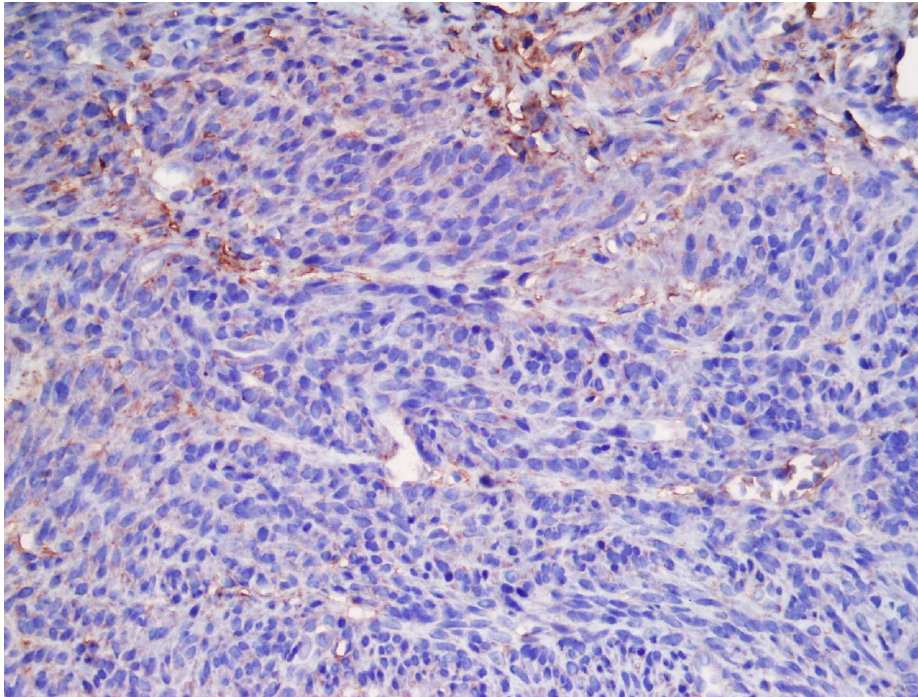
Bütün myom ve myometrium gruplarında doku açile ghrelin, desaçile ghrelin, total ghrelin ve obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmadı, ancak hem endometrial polip hemde endometrium grubunda bütün myom ve myometrium grubuna göre doku açile ghrelin, desaçile ghrelin, total ghrelin ve obestatin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Endometrial polip olgularında ise doku açile ghrelin, desaçile ghrelin, total ghrelin ve obestatin düzeyleri sekreteruar fazda proliferatif faza göre oldukça yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunurken sekreteruar dönemdeki endometrium, sekreteruar dönemdeki polip doku grubundan çok yüksek ve istatistiksel olarak

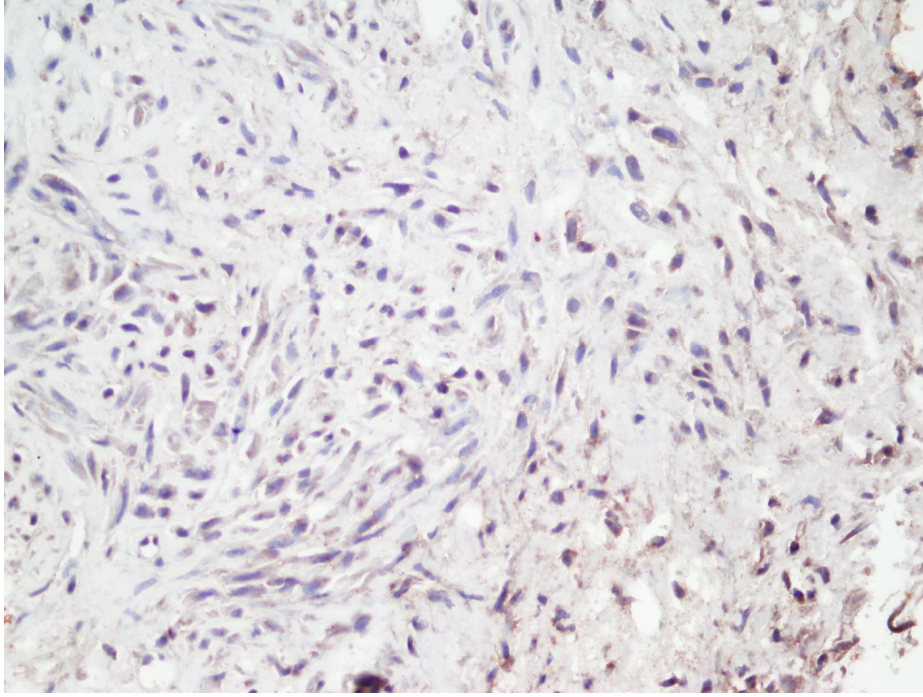
anlamli bulundu. Endometrium ve polip proliferatif faz gruplari arasinda ise endometrium grubunda doku acile ghrelin, desaçile ghrelin, total ghrelin ve obestatin duzeyleri polip grubundan daha yuksek bulunup ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

3.2.İmmunohistokimya

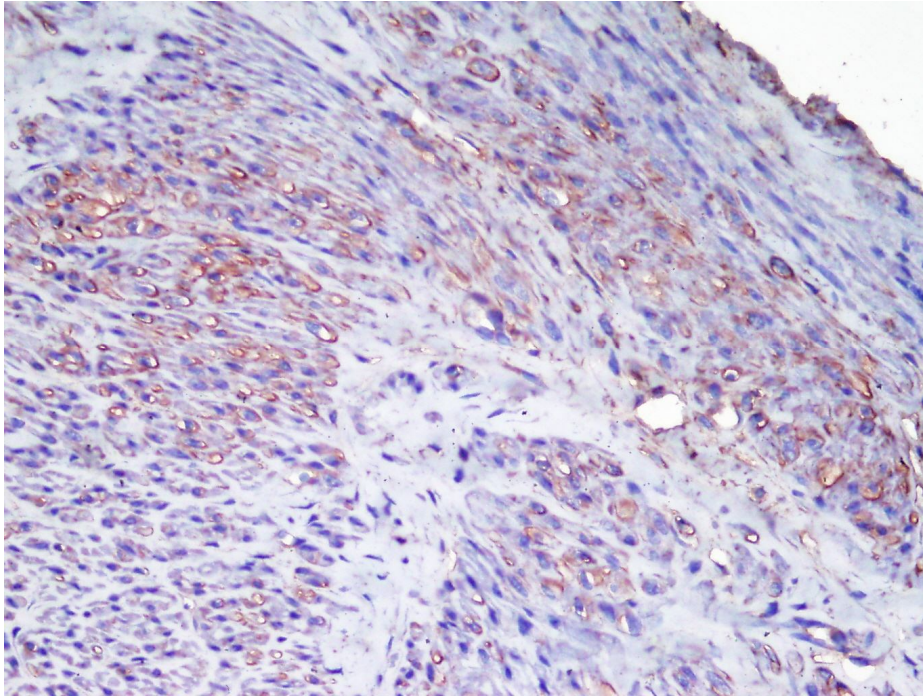
Yapılan incelemeler sonucunda tüm gruplardaki myom, myometriyum, endometrial polip ve endometriumda hem obestatin hem de ghrelin ekspresyonunun olduğu, (Şekil 5a-14b). her iki fazda da endometrium ve polip gruplarında myom ve myometriyum gruplarına göre daha belirgin ekspresyon olduğu (Şekil 11a-14b). ancak endometrium ve polip sekretuar fazdaki doku gruplari proliferatif fazdaki gruba göre özellikle glanduler hücrelerde daha belirgin olarak stromal hücrelerde de ghrelin ve obestatin in eksprese edildiği gözlemlendi. (Şekil 11-b,12-b,13-b, 14-b).



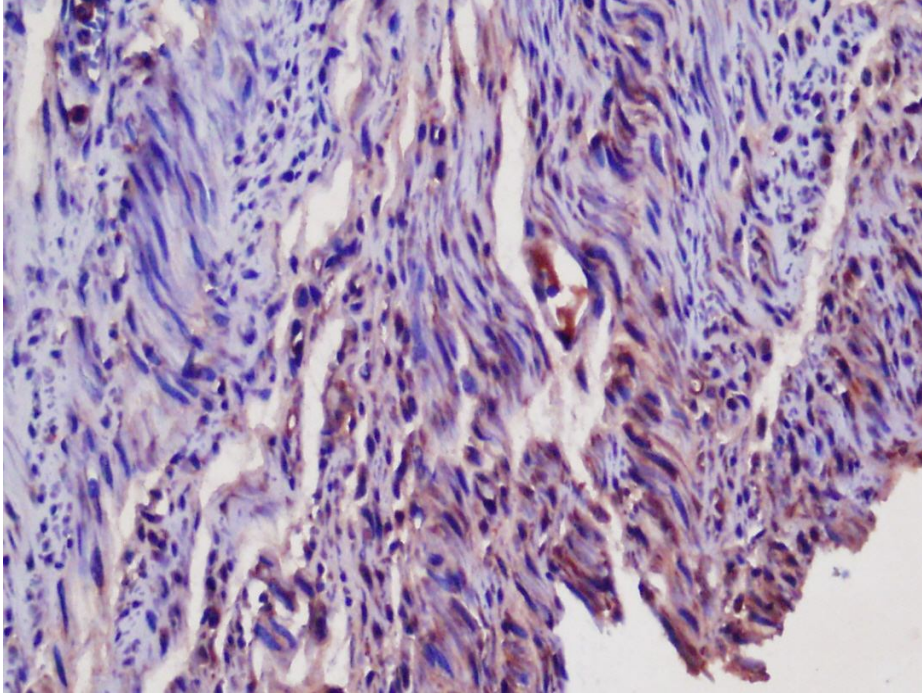
Şekil 5-a: Subseröz myom (GrupIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf ghrelin pozitifliği görölmektedir.(X400)



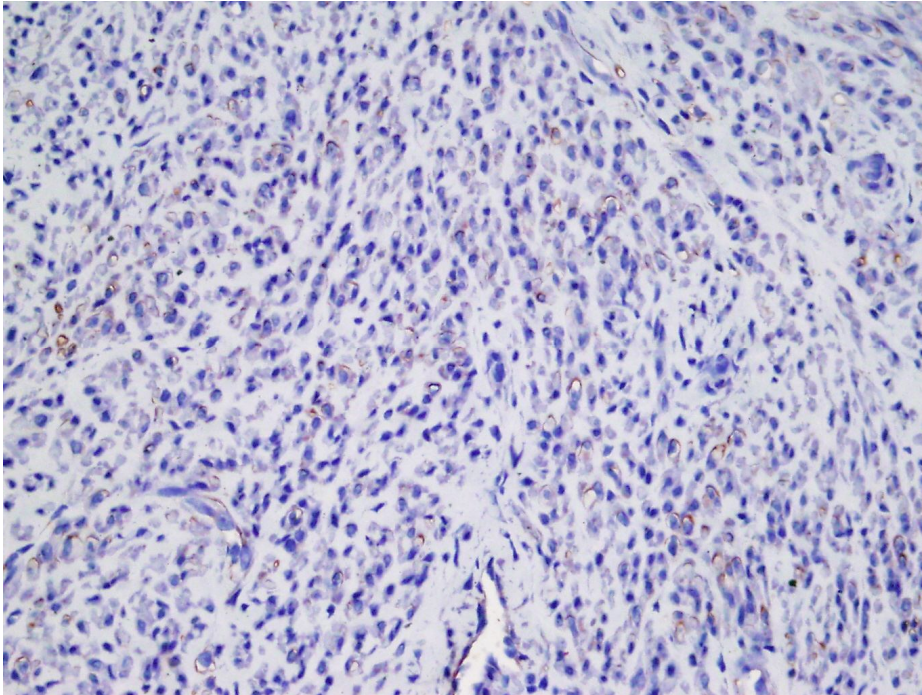
Şekil 5-b: *Subseröz* myom komşuluğundaki myometrium (GrupIb) düz kas hücrelerinde sitoplazmik zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir.(X400)



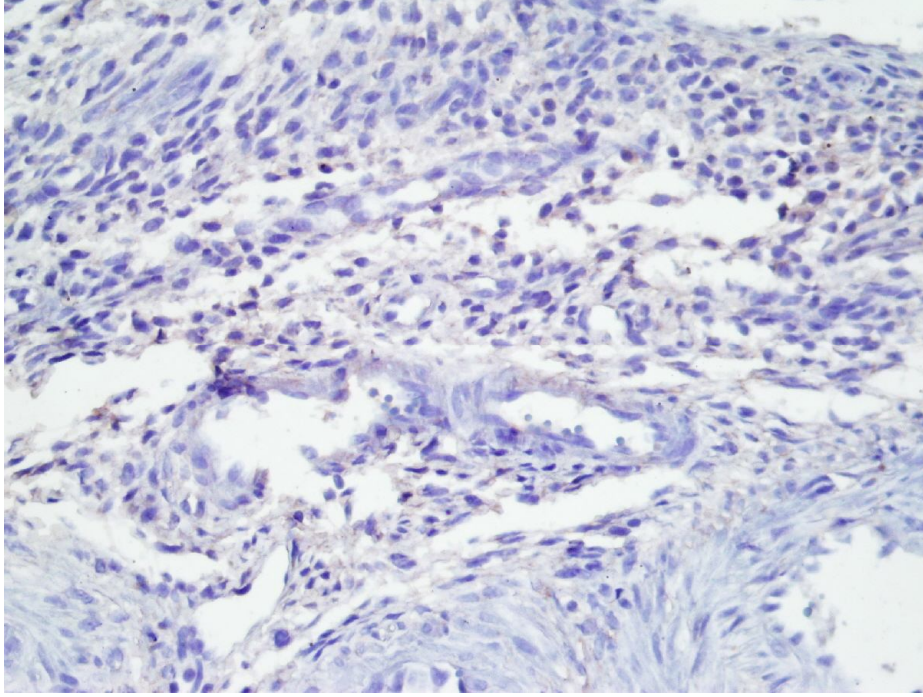
Şekil 6-a: *Subseröz* myom (GrupIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir.(X400)



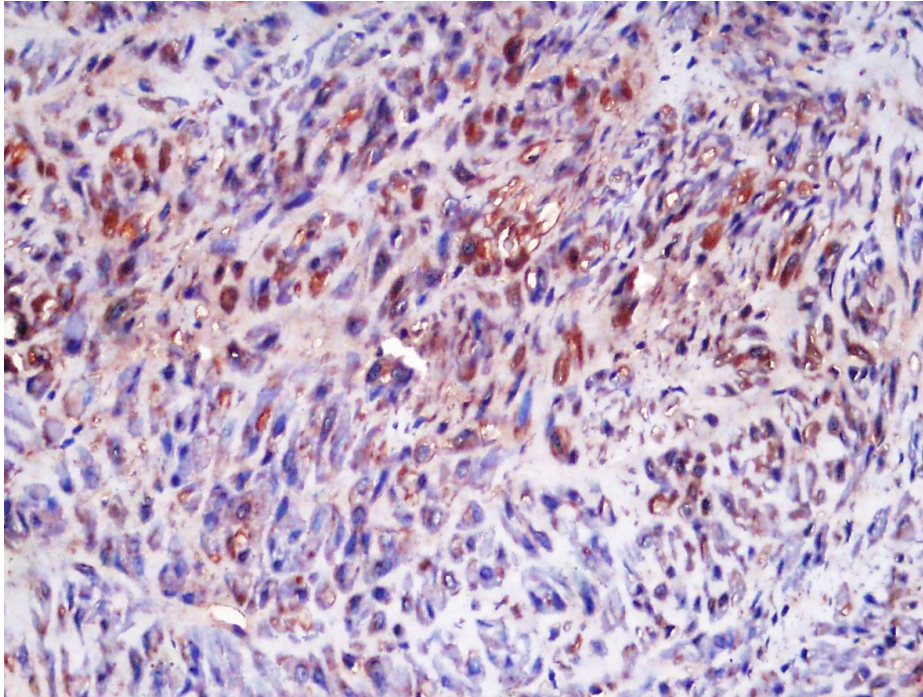
Şekil 6-b: *Subseröz* myom komşuluğundaki myometrium (GrupIb) düz kas sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir.(X400)



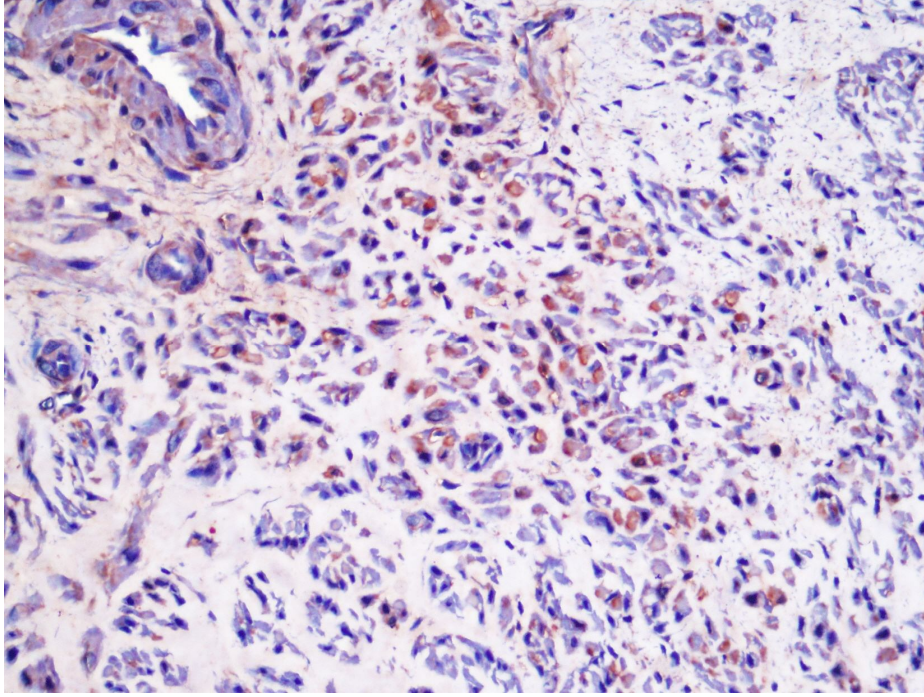
Şekil 7-a: *Intramural* myom (GrupIIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir.(X400)



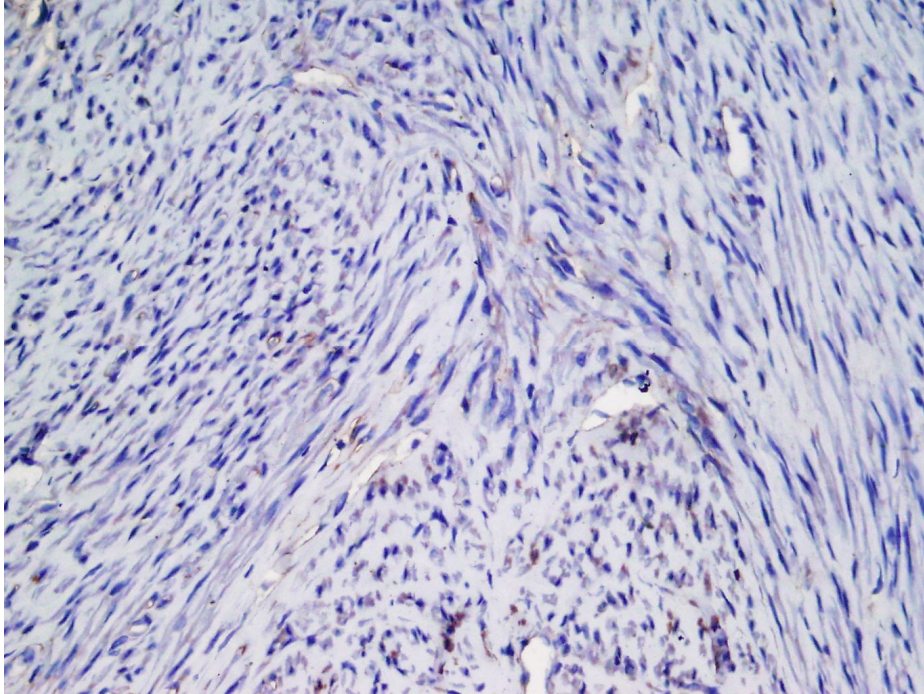
Şekil 7-b: *Intramural* myom komşuluğu myometrium (GrupIIb) da düz kas sitoplazmik hücrelerde zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir.(X400)



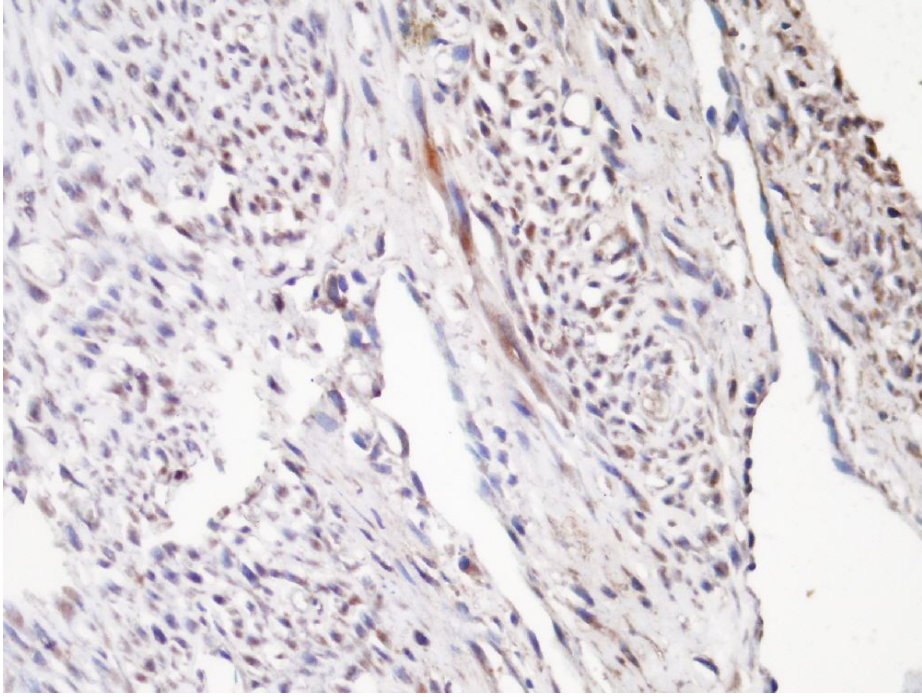
Şekil 8-a: *Intramural* myom (GrupIIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir.(X400)



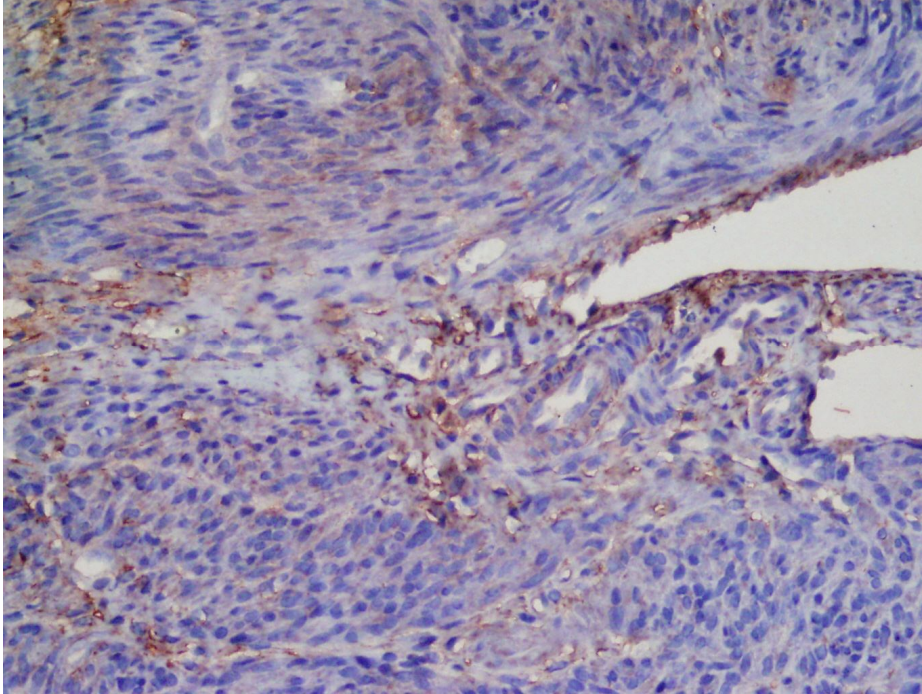
Şekil 8-b: *Intramural* myom komşuluğu myometrium (GrupIIb) da düz kas sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir.(X400)



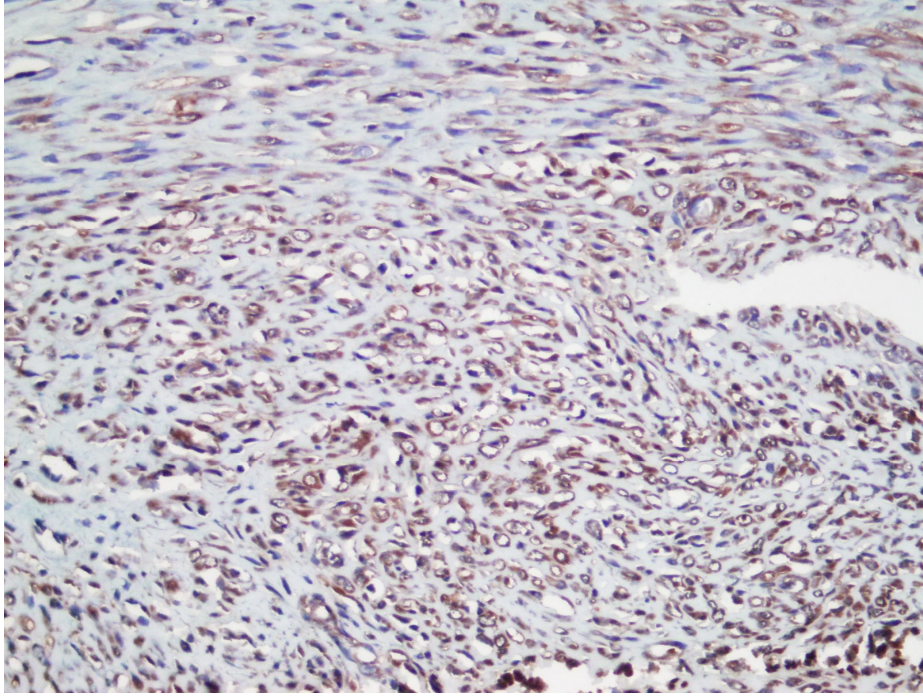
Şekil 9-a: *Submüköz* myom (GrupIIIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir.(X400)



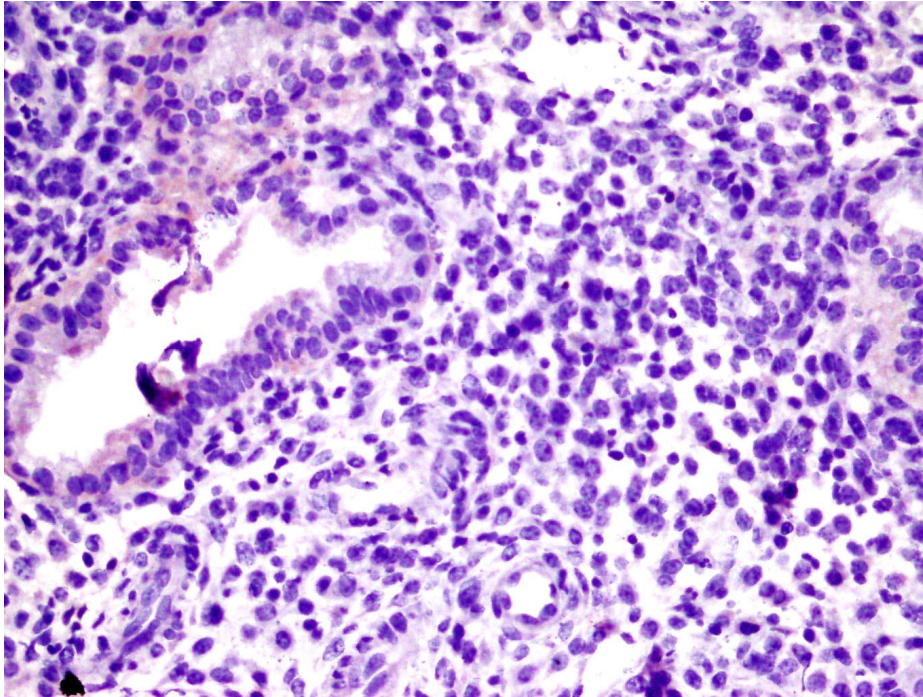
Şekil 9-b: *Submüköz* myom komşuluğundaki myometrium (GrupIIIb) düz kas sitoplazmik hücrelerde zayıf ghrelin pozitifliği görülmektedir.(X400



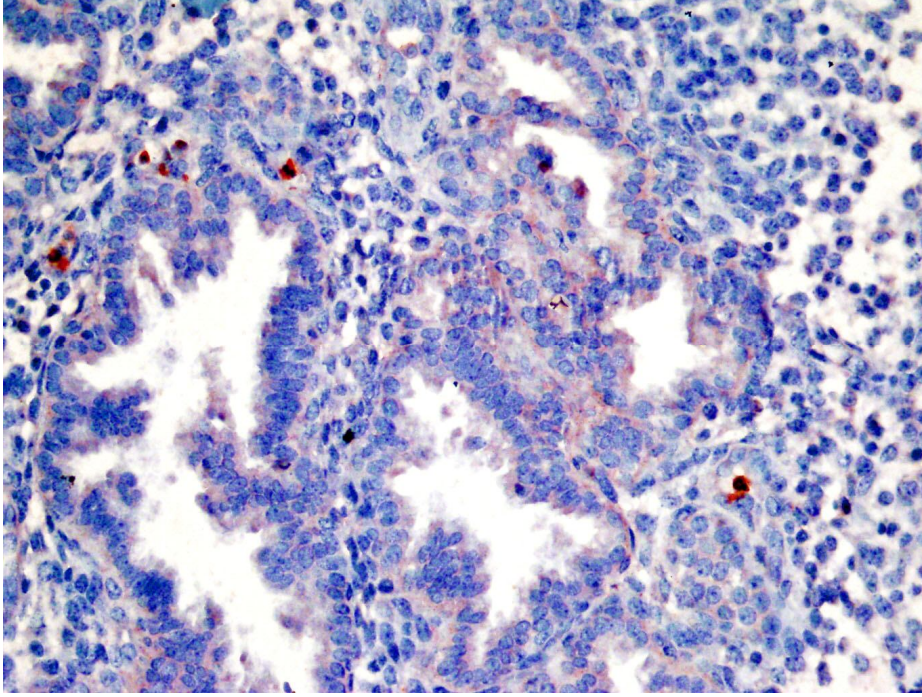
Şekil 10-a: *Submüköz* myom (GrupIIIa) da sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir.(X400)



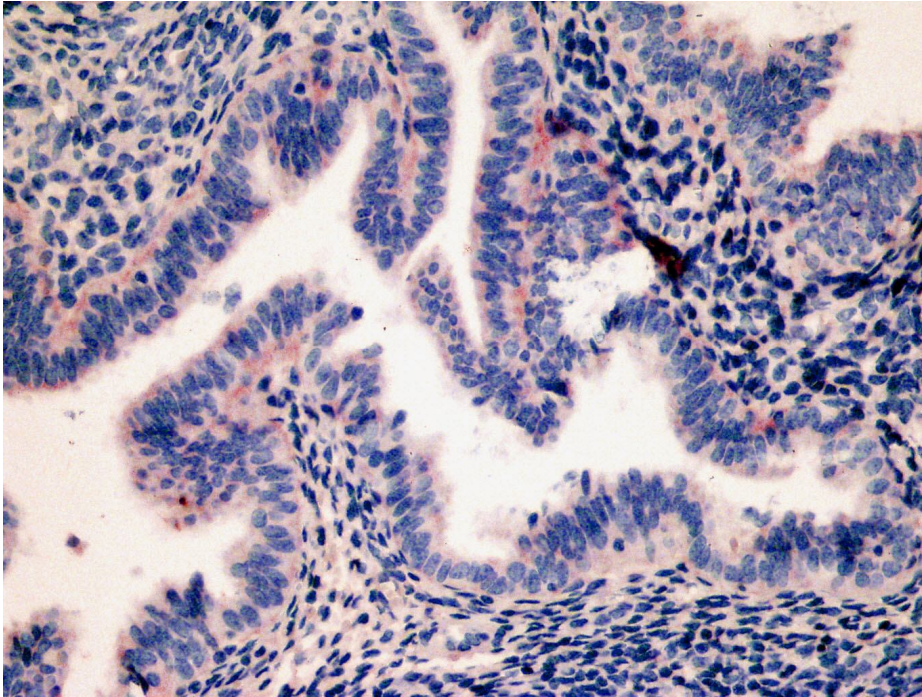
Şekil 10-b: *Submüköz myom komşuluğundaki myometrium (GrupIIIb) düz kas sitoplazmik hücrelerde zayıf obestatin pozitifliği görülmektedir.(X400)*



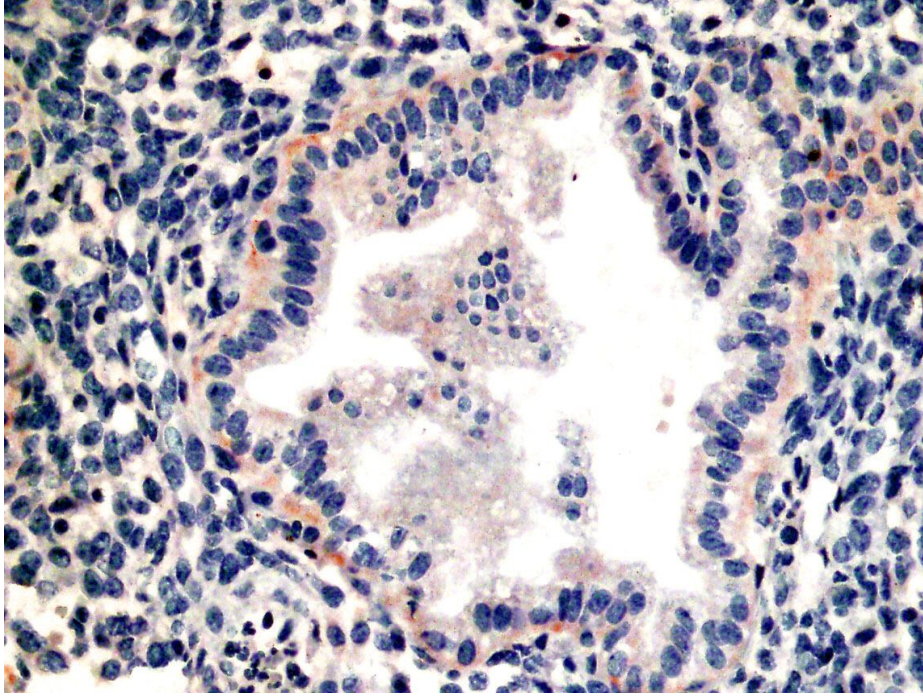
Şekil 11-a: *Proliferasyon fazında Endometrial polip (GrupIVaI) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada ghrelin poiztifliği (X400)*



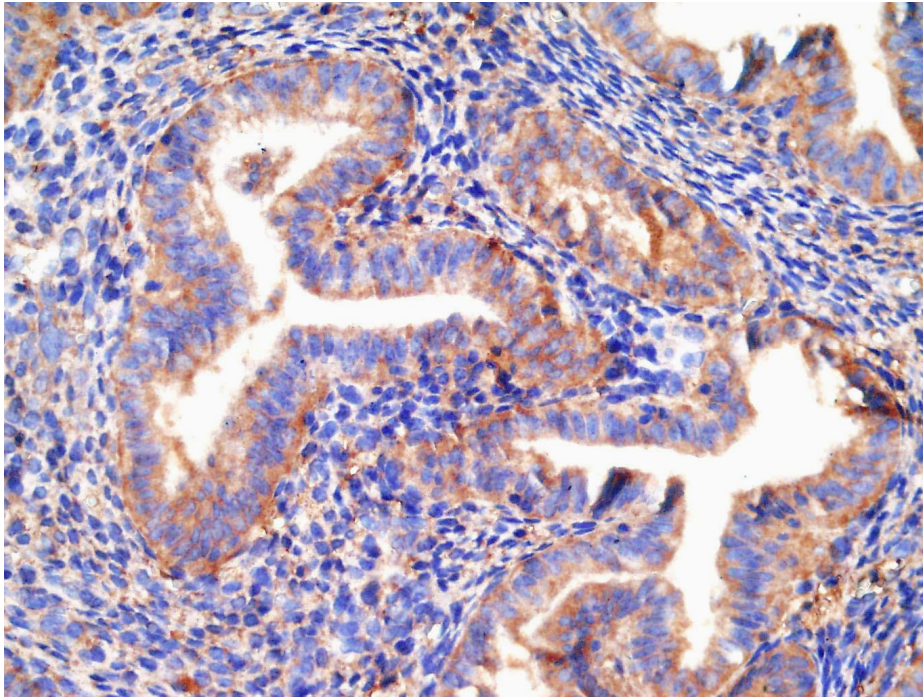
Şekil 11-b: *Sekresyon fazında Endometrial polip (GrupIVaII) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada güçlü ghrelin pozitifliği (X40)*



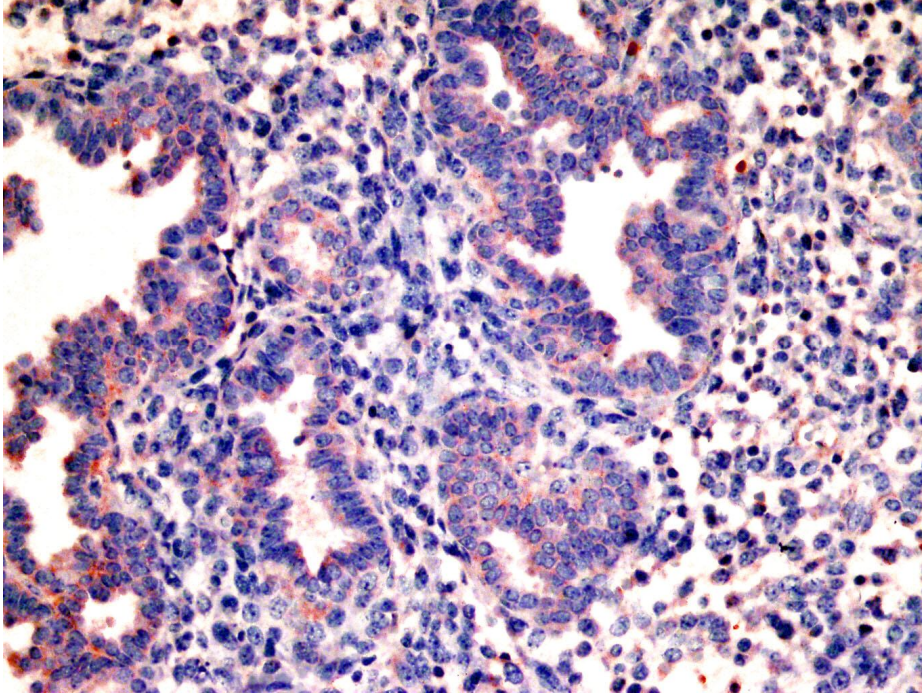
Şekil 12-a: *Proliferasyon fazında Endometrial polip (GrupIVaI) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada obestatin pozitifliği (X400)*



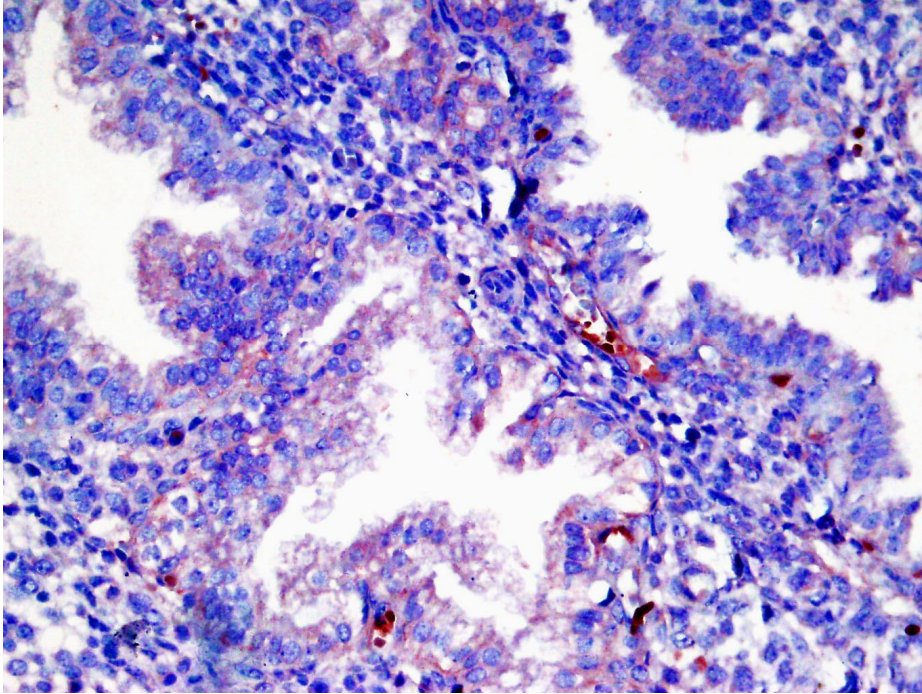
Şekil 12-b: *Sekresyon fazında Endometrial polip (GrupIVaII) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada ghrelin poiztifliği (X400)*



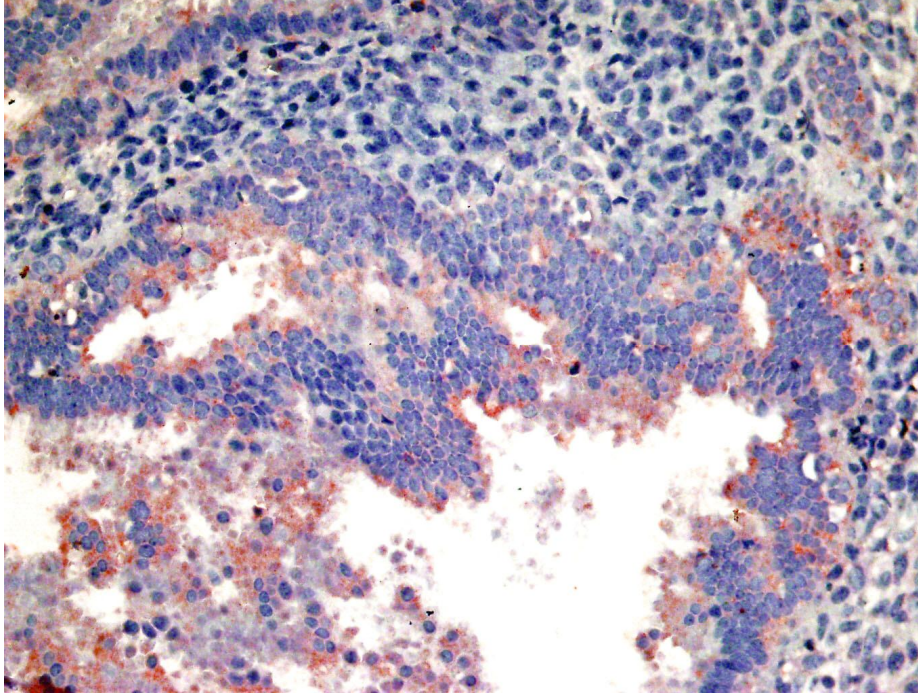
Şekil 13-a: *Proliferasyon fazında Endometrium (GrupIVbI) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada ghrelin poiztifliği (X400)*



Şekil 13-b: *Sekresyon fazında Endometrium (GrupIVbII) glandüler epitelyumlerinde ve sitoplazmada güçlü ghrelin pozitifliği (X400)*



Şekil 14-a: *Proliferasyon fazında Endometrium (GrupIVbI) glandüler epitelyumlerinde ve stromada güçlü obestatin pozitifliği (X400)*



Şekil 14-b: Sekresyon fazında Endometrium (GrupIVbII) özellikle glandüler epitelyumlerinde çok güçlü obestatin pozitifliği (X400)

Tablo 34: İmmünohistokimyasal olarak grupların ortalama ghrelin ve obestatin ekspresyonu

Gruplar	Olgu sayısı	Yaş	Ortalama Ekspresyon	
			Ghrelin	Obestatin
Grup Ia	15	25-37	+	+
Grup Ib	15	25-37	+	+
Grup IIa	15	25-36	+	+
Grup IIb	15	25-36	+	+
Grup IIIa	15	26-38	+	+
Grup IIIb	15	26-38	+	+
Grup IVaI	9	26-33	++	++
GrupIVaII	6	27-32	+++	+++
GrupIVbI	9	26-33	++	++
GrupIVbII	6	27-32	+++	+++

0: boyanma yok

+: az boyanma

++: orta yoğunlukta boyanma

+++: kuvvetli yoğunlukta boyanma olarak değerlendirilmiştir

Myom ve myometrium gruplarında ghrelin ve obestatin ekspresyonu endometrial polip ve endometrium grubuna (hem proliferatif hemde sekretuar faza) göre *zayıf* bulundu.(Tablo34).

Tablo 35: İmmünohistokimyasal olarak myom ve myometrium gruplarında ghrelin ve obestatinin düz kas hücrelerinde ekspresyon derecesi.

Gruplar	Olgu sayısı	(+)Boyanan olgusayısı	(++)Boyanan olgu sayısı	(+++)Boyanan olgu sayısı
Grup Ia	15	13	2	0
Grup Ib	15	14	1	0
Grup IIa	15	13	2	0
Grup IIb	15	15	0	0
Grup IIIa	15	13	2	0
Grup IIIb	15	12	3	0

Tüm myom ve myometrium grupları kendi aralarında(hem grup içi hemde gruplar arası) değerlendirdiklerinde düz kas stromal hücrelerde ortalama ghrelin ve obestatin ekspresyon şiddeti bakımından farklı bulunmadı. (Tablo35)

Tablo 36: İmmünohistokimyasal olarak Proliferatif ve sekretuar faza göre Endometrial polip ve Endometrium gruplarında ghrelin ve obestatinin bez epitellerinde ve stromada ghrelin ve obestatin pozitifliği ekspresyon derecesi.

Gruplar	Olgu sayısı	(+)Boyanan olgusayısı	(++)Boyanan olgu sayısı	(+++)Boyanan olgu sayısı
GrupIVaI	9	2	6	1
GrupIVaII	6	1	1	4
GrupIVbI	9	3	5	1
GrupIVbII	6	0	1	5

Noyes kriterlerine göre endometrial tarihleme yapılarak grupların endometrial polip ve endometrium dokuları, proliferatif ve sekretuar faz olarak ayrıldığında proliferatif fazdan sekretuar faza doğru glandüler hücrelerde ghrelin ve obestatin ekspresyonunun arttığı daha güçlü (+++) boyanma şiddeti olduğu izlendi.(Tablo36)

4. TARTIŞMA

Uterin leiomyomlar; uterusun en sık rastlanan benign tümörüdür. Histerektomilerin en sık nedenidir. Myomlar benign hormon bağımlı tümörlerdir. Karşılanmamış estrogen bulunan durumlarda myomların görülme sıklığı artabilmektedir. Ayrıca endojen estrogen düzeyini azaltan ve progesteron düzeyini arttıran herhangi bir faktör myom riskini azaltır(örnek olarak gebelik ve oral kontraseptif kullanımı verilebilir). Leiomyoma başlıca myometriumun düz kas hücrelerinden oluşmasına rağmen, çeşitli miktarda fibröz konnektif doku da içermektedir. Etiyopatogenez de ; en çok sitogenetik anormallikler, çeşitli büyüme faktörleri(EGF, IGF, PDGF, vb.) ve hormonal faktörler üzerinde durulmuştur. Yapılan pek çok çalışma östrojenin leiomyomaların büyüme ve tümör oluşumu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β) üzerinden hücredeki etkilerini gösterir. ER α ve ER β mRNA, myometrium ve leiomyomada eksprese edilmektedir. ER α ve ER β mRNA düzeyi myometriumla karşılaştırıldığında leiomyomalarda daha yüksektir. Leiomyomalarda normal endometriumla karşılaştırıldığında pek çok östrojen regüle eden genin (konneksin 43 gapjunction protein, tip I ve tip III kollajen, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), paratiroid hormon benzeri peptit ve progesteron reseptör genleri) ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Bunun gibi yapılan birçok çalışmaya rağmen myoma uterusun etiopatogenezini net açıklanamamıştır.

Endometrial polipler, endometrial dokudan köken alan, içinde farklı sayıda bez, stroma ve kan damarı içeren, üzeri epitelle kaplı lokal büyümelerdir. Endometrial polipler bütün yaş gruplarında görülebilmelerine rağmen sıklıkls 29-59 yaş arasında en sıkta 50 yaşında görülürler. Perimenopoz ve erken postmenopoz dönem kanamalarının sık nedenleri olan polipler etiyojisi bilinmeyen benign endometrial tümörlerdir. vakaların çoğunda endometriumun bazal tabakasından meydana gelir. Ghrelin, GHS-R ve ghrelin protein mRNA endometriumda bulunduğu gösterilmesi (212). bu peptidler ve obestatinin endometriumdan köken alan polip dokusunda eksprese edilip edilmediği çevre endometrium dokusu ile karşılaştırıldığında farklılık olup olmadığı ve bu peptidlerin endometrial polip fizyopatolojisinde rollerinin olabileceği fikrine yol açmıştır.

Günümüzde ghrelin geni tarafından kodlanan üç hormon bilinmektedir.; (obestatin, desaçil ghrelin ve biyoaktif peptid olarakda bilinen açil ghrelin). Ghrelin ekspresyonu ve onun fonksiyonel reseptörü olan (GHS-R) değişik kanser türlerinde tespit edilmiştir (213). Özellikle hormon bağımlı kanserler olan prostat kanseri (214). meme kanseri, (215), overyan ve endometrial dokunun hormona duyarlı kanserlerinde tespit edilmiştir (216). Gaytan ve arkadaşları normal insan testisi ve testiküler tümörlerde de tespit etmişlerdir. (217) Ghrelin ve GHS-R' nin neoplastik hücrelerde görülmesi bunların kanser hücre proliferasyonunu otokrin ve parakrin yolla düzenlediği fikrine yol açmıştır (213). Myom da hormon bağımlı benign bir neoplazm olması nedeniyle bu peptidlerin (ghrelin, obestatin) myom dokusundan eksprese edilip edilmediği sorusunu, myom etyopatogenezinde rollerinin olabileceğini akla getirmiştir.

Literatür taramalarında, bizim çalışmamızın tasarımına birebir uyan, sonuçları karşılaştırılabilir benzer bir çalışma bulunamadı. Bundan dolayı myoma uteri için tartışma neoplazide ghrelin ekspresyonunu ortaya koyan çalışmalar kriter alınarak yapıldı.

Çalışmamızda yerleşim yerlerine göre myomlar; subseröz myom, intramural myom, submüköz myom ve bu myomlara komşu myometrium doku grupları, endometrial polip ve komşuluğundaki endometrium dokularıda menstruel fazlara göre (proliferatif - sekretuar faz) gruplara ayrıldı. Gruplar arasında serum total ghrelin, açil ghrelin, desaçil ghrelin ve obestatin düzeyleri karşılaştırıldığında farklılık tespit edilmedi. Bütün myom ve ona komşu myometrium grubunda ghrelin ve obestatinin ELİSA ve imminohistokimyasal yöntem ile istatistiksel anlam göstermeden eksprese olduğu, endometrial polip ve endometrium grubunda ise bu ekspresyonun sekretuar fazda proliferatif faza göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi. Yine endometrial polip ve endometrium doku grupları hem proliferatif fazda hemde sekretuar fazda tüm myom ve komşu myometrium doku grubundan ghrelin ve obestatinin ELİSA ve immünohistokimyasal yöntem ile anlamlı ve daha yüksek düzeyde eksprese edildiği bulundu.

Literatür taramalarında ne uterin leiomyom ne de endometrial polipli olgularda ghrelin, desaçil ghrelin, total ghrelin ve obestatin çalışılmamış olup, bizim çalışmamızda uterin leiomyomlar yerleşim yerine göre 3 gruba ayrılmış (subseröz,

intramural ve submüköz) ve bu myomların komşuluğundaki myometriyum dokusunda ayrıca 3 grupta toplanmıştır. Yine endometrial polip olgularının dokuları da menstruel faza göre proliferatif dönemdeki polip dokusu, sekretuar dönemdeki polip dokusu, proliferatif dönemdeki polip komşuluğundaki endometriyum, sekretuar dönemdeki polip komşuluğundaki endometriyum şeklinde 4 grupta toplanmış, tüm bu gruplardaki (toplam 10 grup) dokuların total ghrelin, açıl ghrelin, desaçıl ghrelin ve obestatin düzeyleri ayrı ayrı tespit edilip, myom grupları ile myometriyum grupları, endometrial polip grubunda menstruel siklus fazı gözetilerek endometriyum grubu ile karşılaştırılmış, son olarak da çalışmadaki tüm gruplar birbirleriyle doku total ghrelin, açıl ghrelin, desaçıl ghrelin ve obestatin düzeyleri ELİSA ve immünohistokimyasal yöntem kullanılarak karşılaştırılmıştır. Eş zamanlı bu olguların serum total ghrelin, açıl ghrelin, desaçıl ghrelin ve obestatin düzeyleri de ELİSA ile ayrı ayrı tespit edilip birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Çalışmamız tüm bu yönleriyle literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Jeffery PL, ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada (218). meme biopsi kesitlerini RT-PCR ve immunohistokimyasal yöntemlerle çalışmışlar, normal meme dokusu olan olgularla 23 meme kanserli olguların meme dokusundaki ghrelin ve reseptörü olan GHS-R yi karşılaştırmışlardır. Çalışmaya göre ghrelin ve GHS-R normal meme dokusunda düşük immunreaktivite gösterirken, östrojen bağımlı bir tümör olan tüm meme kanserli olguların meme dokusunda güçlü ekspresyon göstermiştir. Hatta ghrelin ve GHS-R' nin meme kanserinde tanısal marker olabileceği görüşünü ortaya atmışlardır. Ghrelin ve GHS-R nin otokrin ve parakrin etki mekanizmaları aracılığıyla hücre proliferasyonunu stimule ederek meme kanserinde rolü olabileceği, alternatif olarak da ghrelinin meme hücre epitelyumunda büyüme hormonu sekresyonunu stimule ederek kanser etyopatogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Diğer çalışmalardaki görüşler ise; Yeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prostat kanserinde (219), Murata ve arkadaşları hepatoma (220) hücrelerinde, Andreis ve arkadaşları adrenal hücrelerde (221), ghrelinin mitojen aktive protein kinaz yolunu stimule ederek proliferasyona yol açabileceğini düşünmüşlerdir.

Biz çalışmamızda uterin leiomyom ve komşu myometriyum dokuları arasında hem immunohistokimyasal hem de ELİSA ile doku açile ghrelin, desaçile ghrelin,

total ghrelin ve obestatin düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. Jeffery PL ve arkadaşlarının çalışmasında ise ghrelin ve onun reseptörü olan GHS-R 'nin östrojen bağımlı kanserli meme dokusunda normal meme dokusuna göre anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde eksprese olduğunu gözlemişlerdir. Bu ekspresyonun da kanser derecesi artıkça daha da yükseldiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmaması myomların benign bir neoplazm olması ve olgularımızın demografik özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Agnieszka ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (222) domuz over folliküllerinde ghrelini tespit etmişlerdir. Ghrelinin lokal olarak GH' nin sekresyonunu arttırdığı, bunun sonucunda da her iki hormon kombine etki ile aromataz üzerinden , estradiol sekresyonunda artışa ve hücrelerde apopitozisi inhiye ettiğini ortaya koymuşlardır. Hem uterin leiomyom hemde endometrial polip hiperöstrojenik ortamla ilişkili patolojik değişiklikler olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu hiperöstrojenik ortama ghrelin artışı neden olabilir. Bizim çalışmamızda myom dokusunda ghrelin ve obestatinin eksprese edildiğini fakat komşu myometriyumla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulduk. Ancak bu ekspresyon hem myom hemde endometrial polip oluşumunda rol oynayabilir, çünkü Karbonits ve arkadaşları ratlarda hipofiz hücrelerinde (141) ghrelinin eksprese edildiğini ve bu hücrelerde proliferatif etkisi olduklarını bulmuşlardır. Bu etkisinin mitojen aktive edici protein kinaz, tirozin kinaz ve protein C kinaz inhibitörleri tarafından inhiye edildiği de tespit edilmiştir. Menstruel siklusun fazlarına göre endometrial polip ve endometrium dokusu karşılaştırıldığında ise ghrelin ve obestatin ekspresyonunun en çok sekretuar fazdaki endometrium ve endometrial polip dokusunda olduğunu, tüm çalışma gruplarını karşılaştırdığımızda ise menstruel siklusun her iki fazındaki endometrial polip ve endometriumun dokusunda myom ve myometriyum doku gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek ekspresyon olduğunu tespit ettik. Mevcut literatür çalışmaları ışığında ghrelin ve obestatin ekspresyonunun endometrial polipte, uterin myom dokusuna göre yüksek düzeyde eksprese edilmesinin nedenini anlamak için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde endometrial polip doku biopsi örneklerinde ghrelin ve obestatin ekspresyonunu araştıran hiçbir çalışma bulunmadı. Ancak ghrelin, GHS-R ve ghrelin

protein mRNA ekspresyonunu araştıran çok az çalışma vardır. Tawadros ve arkadaşları siklik topik endometrium doku biopsi rneklelerinde semikantitatif RT-PCR ve immünohistokimya yöntemi ile çalışmışlardır. endometrium doku biopsi rneklelerinde GHS-R ve ghrelin mRNA semikantitatif RT-PCR yoluyla saptamışlardır. Menstrüal, midproliferatif ve midsekretuvar fazlara yönelik  denek incelemişlerdir. dansitometrik analizler sonucunda ghrelin ve GHS-R ye yönelik bandların ana yoğunluğunun menstrüal siklusun sekretuvar fazında en yüksek artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Menstrüal siklusun  fazı ($P < 0.05$) arasındaki farklılıklar önem teşkil etmiştir. (212). İmmunohistokimyasal olarak endometrium doku biopsi rneklelerinin tümünde ghrelin ekspresyonunu tespit etmişlerdir. Boyama menstrual fazda ağırlıklı olarak glandüler epitel hücrelerinde tespit etmişler stromada da tespit edilmesine rağmen soluk boya gözlemişlerdir. midproliferatif faz rneklelerinde, glandüler epitelde aşırı yoğunlukta boya ekspresyonu tespit etmişler. Luminal epitelin olduğu yerlerde, boyama glandüler epitel hücrelerden daha az yoğunlukta tespit etmişler. En yoğun immünreaktivite midsekretuvar fazın bulunduğu bezlerde gözlemişlerdir. Her üç fazda stromada bulunan boyama daha az yoğunlukta siklik varyasyonla beraber olmadığını gözlemişlerdir.(212). İmmunohistokimyasal olarak endometrium doku biopsi rneklelerinin tümünde GHS-R de tespit edilmiştir. Hem glandüler epitel hem de stromal hücrelerde siklik boyunca pozitif boyama bulunmuştur. Ama sekretuvar fazı esnasında glandüler epitelde aşırı boyama yoğunluğu ve bu olgu menstrüel ve orta proliferatif fazlar esnasındaki bezlere nazaran daha güçlü görülmüştür. Stromal boyama siklik boyunca değişim göstermemiştir. (212). Tanaka ve arkadaşları; embriyonel implantasyon ve ghrelin arasındaki ilişkiyi açıklamak için bir çalışma yürütmüşlerdir. alışmalarında proliferatif endometrium, sekretuvar endometrium, birinci trimester plasental ve desidual doku, ektopik gebelikte topik endometrium doku biopsi rneklelerinde immünohistokimyasal ve RT-PCR yöntemi ile ghrelin ekspresyonu araştırmışlardır. Menstrüal siklusun proliferatif ve sekretuvar fazındaki endometriumda ghrelin mRNA seviyeleri ve erken gebelik desiduası kantitatif gerçek zamanlı RT-PCR kullanılarak belirlemişlerdir. Ghrelin ekspresyonunun proliferatif fazdan sekretuvar faza doğru artış gösterdiğini ve desidualize endometriumda ise daha yüksek düzeyde arttığını tespit etmişlerdir. Diğer yandan, ektopik gebelik olan hastalardan alınan

endometriumda, ghrelin mRNA, sekretuar endometrium ile karşılaştırıldığında arada herhangi bir fark göstermemişlerdir. (211). İmmunohistokimyasal analizde ise ghrelin proliferatif endometriyumda tespit edilmemiştir. Sekretuar endometriumda luminal ve glandüler epitel hücrelerde ekspresyon gözlenmiş stromal hücrelerde gözlenmemiştir. Erken gebelik desiduada, desidual hücrelerde güçlü tutulum tespit etmişlerdir, zayıf tutulum luminal ve glandüler epitelde tespit etmişlerdir. İlk trimester plasentada koryonik villus uçlarında bulunan extravillus trofoblast (EVT) ta güçlü ekspresyon tespit etmişlerdir. sitotrofoblastda zayıf tutulum tespit edilmiştir. Aksine, endometriyuma yönelik negatif kontrollerde, desiduada, ve EVT de hiçbir sinyal tespit etmemişlerdir. ektopik gebelik endometriyumunda, immunohistokimya sekretuar endometriyumda olanla benzerlik göstermiştir (211). Bizim çalışmamızın bu ayağında ELİSA yöntemi ile endometrial polip ve çevre endometrium doku biopsi örneklerinden menstrüal siklusun proliferatif ve sekretuar fazlarına göre ghrelin ve obestatin ekspresyonu araştırılmıştır. Grupların sekretuar fazında proliferatif faza göre ELİSA yöntemi ile ekspresyonun anlamlı olarak daha yüksek olduğu, endometrium sekretuar fazda ise polip sekretuar faza göre daha yoğun ekspresyon ettiği gözlenmiştir. İmmunohistokimyasal yöntem ile tüm grupların doku örneklerinde ghrelin ve obestatin ekspresyonu bakılmıştır. Proliferatif fazdan sekretuar faza doğru özellikle glandüler hücrelerde hem ghrelin hem de obestatin ekspresyon şiddeti artmış olarak gözlenmiştir. Stromal hücrelerde siklik varyasyon tespit edilmemiştir. Çalışma bu yönü ile ghrelin açısından Tawadros ve arkadaşlarının (212), bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Tanaka ve arkadaşlarının (211). yaptıkları çalışmalarda proliferatif fazda ghrelin ekspresyonu tespit etmemişlerdir. Bizim çalışmamız bu yönüyle ghrelin ile birlikte obestatinin de ekspresyonun olduğunu menstrüal siklusun proliferatif fazından sekretuar fazına doğru ekspresyon şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını, endometrial dokudan köken alan endometrial polipte de aynı şekilde görülmesi çalışmamızın Literatür de birçok patolojik dokuda ghrelin ekspresyonu tespit edilmiş olmasına rağmen endometrial polip doku biopsi örneklerinde ghrelin ekspresyonu ilk bu çalışmada tespit edilmiştir. Polipte de endometrium da olduğu gibi proliferatif fazdan sekretuar faza doğru ekspresyon şiddetinin arttığı gözlenmiştir. Ancak endometrium sekretuar fazda bu

ekspresyonun polip sekretuar faza göre daha yüksek olduğu, her iki grubun proliferatif fazları arasında ise böyle istatistiksel bir farkın olmadığı tespit edilmiştir. Diğer araştırmacılardan farklı sonuçlar elde etmemizin nedenleri; çalışmamızın tasarımının farklı olması ve demografik özelliklerinin farklı olması olabilir.

Bu çalışmada ghrelin ile birlikte aynı serum ve doku örneklerinde ELİSA ve immünohistokimyasal yöntem ile obestatin ekspresyonu araştırılmıştır. Obestatin ekspresyonu literatürde hem myom ve myometriumda hemde endometrial polip ve endometrium doku biopsi örneklerinde yapılan ilk çalışma olmuştur. ELİSA yöntemi ile obestatin ekspresyonu myom ve myometrium da tıpkı ghrelin gibi farklı bulunamamış, endometrial polip ve endometriumda da proliferatif fazdan sekretuar faza doğru ekspresyon şiddeti artışı tespit edilmiş olup grupların menstrüal siklus fazlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmiştir. İmmünohistokimyasal yöntem ile obestatin tıpkı ghrelin gibi proliferatif fazdan sekretuar faza doğru özellikle glandüler hücrelerde şiddetli ekspresyon gözlenmiş olup (Şekil 11-14 a, b) stromal hücrelerde hafif düzeyde ekspresyon tespit edilmiş olup siklik varyasyon gözlenmemiştir. Obestatin endometrial polip ve komşu endometrium doku biopsi örneklerinde menstrüal siklusun proliferatif fazından sekretuar fazına doğru ekspresyon şiddetinin artışı gözlenmiştir. Bu artışın tıpkı ghrelin de olduğu gibi endometrium sekretuar dönemde en yüksek, her iki grubun(polip ve endometrium) proliferatif dönemleri arasında da istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür. Serum düzeylerindeki ghrelin ve obestatinin endometrial polip ve myom grupları arasında farklı olmasının nedeni; esas üretim yerinin mide glandüler hücreleri olmasındandır.

Bu çalışmada ortaya çıkan verilere göre; subseröz myom, intramural myom, submüköz myom ve proliferatif ve sekretuar fazlara göre endometrial polip olgularında serum örneklerinin; açile ghrelin, desaçil ghrelin, total ghrelin ve obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasında farklılık olmadığı tespit edilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak ghrelin ve obestatinin myom ve komşu myometrium grupları arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir fark olmadığı, ancak endometrial polip ve endometrium doku biopsi örnekleriyle karşılaştırıldığında; hem endometrial polipten hemde endometrium dokusundan anlamlı olarak daha zayıf ekspresyon olduğu gözlenmiştir. Endometrial polip ve endometrium grupları kendi aralarında

karşılaştırıldıklarında ise proliferatif fazdan sekretuar faza doğru özellikle glandüler hücrelerde ekspresyon şiddetinin arttığı tespit edilmiş, proliferatif faz daki endometrium ve polip dokularında ise anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Ghrelinin ilk bu çalışmada hem myom hemde endometrial polip doku biopsi örneklerinde ELİSA ve immünohistokimyasal yöntem ile ekspresyonu saptanmıştır. Ghrelinin myometrium ve endometrium dokusunda ekspresyonun gösterilmesi bu hücreleri otokrin ve parakrin etki ile proliferasyona yol açıp myom ve polip gelişiminde rol oynayabilir. Obestatininde ilk bu çalışmada hem myom hemde endometrial polip ve endometriumda aynı yöntemlerle ekspresyonu saptanmıştır.

Ghrelinin ve obestatinin ötopik endometrium doku biopsi örneklerinde özellikle glandüler hücrelerde siklik varyasyon göstermesi moleküler düzeyde progesteron ile sinerjik etki ile desudializasyonda önemli rol aldığı söylenebilir. Endometrium reseptivitesine yönelik yapılan farklı moleküler çalışmalarda CRF (kortikotropin salgılatıcı faktör) (223), IL-11 (224) ve aktivin A (225) menstrüal siklus fazlarına göre proliferatif fazdan sekretuar faza doğru ekspresyonda artış gözlemlenmiştir. Blastosist implantasyonunun menstrüal siklus midsekretuar fazında olması ghrelinin ve obestatinin endometrial reseptivitede diğer çalışmalarda bakılan moleküller gibi rolünün olabileceği fikrine yol açabilir.

Anlaşıldığı üzere ghrelinin ve obestatinin myom ve endometrial polip etyopatogenezinde rolünün varlığı hala gizemini korumaktadır. Bunu aydınlatmak için moleküler düzeyde daha detaylı ve daha geniş parametrelili çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.KAYNAKLAR

1. Steven H. Eisinger, Sean Meldrum, Kevin Fiscella, Heleen D. le Roux, David S. Guzick. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology*. 2003; 101: 243-250.
2. Barbarisi A, Petillo O, Di Lietto A, Melone MAB, Margarucci S, Cannas M, Peluso G. 17- β estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *J Cell Physiol* 2001; 186: 414-424.
3. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53.
4. 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. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 1085-1091.
5. Sakaguchi H, Fujimato J, Aoki I, Tamaya T. Expression of estrogen receptor α and β in myometrium of premenopausal and postmenopausal women. *Steroids* 2003; 68: 11-19.
6. Andersen J, DyReyes VM, Barbieri RL, Coachman DM, Miksicek RJ. Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen. Compared with autologous myometrial cultures. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2: 542-551.
7. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod* 2004; 10: 207-220.
8. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, Erickson TE, Warner C, Keenan EJ, Clinton GM. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 78-85
9. Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vavrova I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 262: 133-139.
10. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R: Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 345-348.

11. Dibi RP, Zettler CG, Pessini SA, et al. Tamoxifen use and endometrial lesions: hysteroscopic, histological, and immunohistochemical findings in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause*. 2009; 16: 293-300.

12. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology* 7th Edition St. Louis: CV Mosby 1989 : 1083-1087.

13. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 435-438.

14. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 202-207.

15. Rock AJ, Jones WH (eds). *Te Linde's Operative Gynecology* 9th ed. Chap 30. Philadelphia: Williams & Wilkins Lippincott 2003; 753-798.

16. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, and Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race *Obstet Gynecol* 1997; 90: 967-973.

17. Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, and Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51: 127-131

18. Faerstein E, Szklo M, and Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol* . 2001; 153: 1-10.

19. Newbold RR, DiAugustine RP, Risinger JI, Everitt JI, Walmer DK, Parrott EC, and Dixon D. Advances in uterine leiomyoma research recommendations. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 769-773.

20. Chiafferino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, and Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 395-398.

21. Miller NF, Ludovici PP. On the origin and development of uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 70: 720-724.

22. Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2: 663-772.
23. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 14-18.
24. Rein MS, Powell WL, Walters FC, et al. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 83-86.
25. Brosens I, Deprest J, Dal Cin P, and Van den Berghe H. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas. *Fertil Steril* 1998; 69: 232-235.
26. Enmark E, Gustafsson J-Å. Oestrogen receptors- an overview. *J Int Med* 1999; 246: 133-138.
27. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang H-J, Murakami K, Inoue M. Inhibition of in situ expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuprorelin acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5405-5411.
28. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang H-J, Murakami K, Kasai T, Inoue M. Overexpression of aromatase p450 in leiomyoma tissue is driven primarily through promoter I4 of the aromatase p450 gene (CYP19). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2540-2548.
29. Murphy LJ, Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev* 1990; 11:443-453.
30. Nelson KG, Takahashi T, Lee DC, Luetkeke NC, Bossert NL, Ross K, Eitzman BE, McLachlan JA. Transforming growth factor-alpha is a potential mediator of estrogen action in the mouse uterus. *Endocrinology* 1992; 131: 1657-1664.
31. Nissolle M, Donnez J. Medical management of uterine fibroids: short-term therapy with GnRH agonists. In: Brosens I, Lunenfeld B, Donnez J (eds). *Pathogenesis and medical management of uterine fibroids*. Carnforth UK: Parthenon Publishing 1999; 113-119.
32. Zhu P, Liu X, Luo H, Wang J, Xu L, et al. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine devices (20 µg/day) (LNG-IUD-20) on the morphological structure of the human endometrium: a study of the

endometrial factor VIII activity in the women before and after insertion of LNG-IUD-20 by the digital image analysis. *Contraception* 1995; 52: 63-68.

33. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Shimomuro Y, Kurachi O, Gao Z, Wang Y, Spitz IM, Johansson E. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000; 65: 585-592.

34. Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 791-793.

35. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 637-641.

36. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 89-96.

37. Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I. A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1988; 49: 404-409.

38. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Bryd W, Steinkampf MP. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyoma volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1217-1223.

39. Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Wetzka B, Smith SK. Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod* 1997; 12: 815-822.

40. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squiffelt J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2844-2850.

41. Vu K, Greenspan DL, Wu T-V, Zacur HA, Kurman RJ: Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol* 1998; 39: 359-363.
42. Fujimato J, Hirose R, Ichigo S, Sakaguchi H, Li Y, Tamaya T. Expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in uterine leiomyoma. *Tumor Biol* 1998; 19:126-131.
43. Maruo T, Matsuo H, Shimomuro Y, Kurachi O, Gao Z, et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003; 68: 817-824.
44. Matsuo H, Kurachi O, Shimomura Y, Samoto T, and Maruo T. Molecular bases for the actions ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma. *Oncology* 1999; 57: 49-58.
45. Van Der Ven LTM, Rohol PJM, Gloudemans T, Van Buul-Offers SC, Welters MJP, Bladergroen BA, et al. Expression of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and IGF binding protein-3 in normal, benign and malignant smooth muscle tissues. *Br J Cancer* 1997; 75: 1631-1640.
46. Matsuo H, Maruo T, Somato T, Increased expression of bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 293-299.
47. Yamada T, Nakago S, Kurachi O, Wang J, Takekida S, Matsuo H, Maruo T. Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod* 2004; 19: 1-7.
48. Ingman WV, Robertson SA. Defining the actions of transforming growth factor beta in reproduction. *Bioessays* 2002; 24: 904-914.
49. Hague S, Zhang L, Oehler MK, Manek S, MacKenzie IZ, Bicknell R, and Rees MC. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2808-2814.
50. İ.Özen, A .Arıcı, Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Fertility and Sterility*. 2002; 78: 170-174.

51. Nowak RA, Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999; 13: 223-238.
52. Fuji S.(Uterine leiomyoma: pathogenesis and treatment), *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992; 44: 994-999.
53. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Okamura H, and Mori T. Ultrastructural study of cultured smooth muscle cells from uterine leiomyoma and myometrium under the influence of sex steroids. *Gynecol Oncol* 1985; 21: 32-41.
54. Stewart EA, Nowak RA, Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 295-306.
55. Ayhan A, Başaran A, Myoma uteri, Gomel'in Jinekolojisi, Atar E, Ata B, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 181-194.
56. Harma M, Harma M, Serviks uterinin benign hastalıkları, Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, (editors). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi İstanbul Güneş Kitabevi*. 2006; 827-846.
57. Carabias E, Lopez-Pino MA, Dhimes FP, and Vargas J. Prutubal cystic leiomyoma: radiologic analyses. *Eur J Radiol*. 1995; 20: 28-31.
58. Rader JS, Binette SP, Brandt TD, Sreekanth S, and Chhablani A. Ileal hemorrhage caused by a parasitic uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol*. 1990; 76: 531-534.
59. Zaitoon MM. Retroperitoneal parasitic uterine leiomyoma causing unilateral ureteral obstruction. *J Urol*. 1986; 135: 130-131.
60. Canzonieri V, D'Amore ES, Bartoloni G, Piazza M, Blandamura S, and Carbone A. Leiomyomatosis with vascular invasion . A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Arch*. 1994; 425: 541-545.

61. Tietze L, Gunther K, Horbe A, Pawlik C, Klosterhalfen B, Handt S, and Merkelbach-Bruse S. Benign metastasizing leiomyoma: a cytogenetically balanced but clonal disease. *Hum Pathol.* 2000; 31: 126-128.
62. Abramson S, Gilkeson RC, Goldstein JD, Woodard PK, Eisenberg R, and Abramson N. Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1409-1413.
63. Hendrickson MR, and Kempson RL, A diagnostic approach to smooth muscle tumors of the uterus. *Current Diagnostic Pathology* 2000; 6: 21-30.
64. Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, and Anderson MC. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 779-784.
65. Prahlow JA, Cappellari JO, and Washburn SA. Uterine pyomyoma as a complication of pregnancy in an intravenous drug user. *South Med J* 1996; 89: 892-895.
66. Hasan F, Arumugam K, and Sivanesaratnam V. Uterine leiomyomata in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 34: 45-48.
67. Montague A, Swartz DP, Woodruff JD. Sarcoma arising in leiomyoma of uterus: Factors influencing prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 92:421-427.
68. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomas: etiology, symptomatology and management. *Fert Steril* 1981; 36: 433-445.
69. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The main Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 556-565.
70. Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney FA, eds. *Danforth's Obstetrics and Gynecology* 9 th ed. Chap 49. Philadelphia: Williams & Wilkins Lippincott 2003: 869-888.
71. Sehgal N, Haskins AL. The mechanism of uterine bleeding in the presence of fibromyomas. *Am J Surg* 1960; 26: 21-23.

72. Faulkner RL. The blood vessels of the myomatous uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1944; 47:185-197.
73. Farrer–Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. Venous changes in the endometrium of myomatous uterus. *Obstet Gynecol* 1971; 38: 743.
74. Makaraainen L, Ylikorkala O. Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 974-979
75. Cincinelli E, Romano F, Anastasio PS, et al. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 42-49.
76. Jourdain O, Descamps P, Abusada N, Ventrillon E, Dallay D, Lansac J, and Body G. Treatment of fibromas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66: 99-107.
77. Mattingly RF. Large myoma uteri and stress urinary incontinence. In: Nichols DH, ed. *Clinical Problems, injuries, and complications of gynecologic surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983.
78. Carbonne B, Van den Akker M, Villet R, and Collard D. (Pelvic thrombosis and uterine fibroids). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992; 21: 179-181.
79. Falcone M, and Serra P. Massive pulmonary embolism in a woman with leiomyomatous uterus causing pelvic deep venous thrombosis. *Ann Ital Med Int* 2005; 20: 104-107.
80. Jonas HS, Masterson BJ. Giant uterine tumors. Case report and review of the literature. *Obstet. Gynecol.* 1993;82:736-740.
81. Dgani R, Piura B, Ben-Baruch G, Open M, Glezerman M, Nass D, Czernobilsky B, Yanai-Inbar I, and Elchalal U. Clinical-pathological study of uterine leiomyomas with high mitotic activity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 74-77.
82. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, Fortier M, and Wagner MS. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 396-418.

83. Exacoustos C, and Rosati P, Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 97-101.
84. Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 1735-1740.
85. Barut C, Ulukuş M, Bölüm 30, Uterin Leiomyom ve Myomektomi, Te Linde's Operative Gynecology dokuzuncu basım Türkçe, Tavmargen E, İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 2005; 693-730.
86. Vollenhoven BJ, McCloud P, Shekleton P, McDonald J, and Healy DL. An open study of luteinizing hormone releasing hormone agonists in infertile women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol.* 1993; 7: 57-61
87. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, and Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 409-415.
88. Weinreb JC, Barkoff ND, Megibow A, et al. The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1990; 154: 295-299.
89. Asher SM, Arnold LL, Patt rh, Schrufer JJ, Bagley AS, Smelka RG, et al. Adenomyosis: prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography. *Radiology* 1994; 190:803-806.
90. Lacey CG, Benign disorders of the uterine corpus. In: Pernoll ML (ed.) *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment* (7th ed.) New Jersey, Appleton and Lang e 1991; 732-745.
91. Beksaç M S, Ayhan A, Hassa H, (editors) *Jinekoloji: Üreme endokrinolojisi & İnfertilite* , *Jinekolojik Onkoloji* (1th ed.) 2006.
92. Friedman A. The biochemistry, physiology and pharmacology of gonadotropin releasing hormone (GnRH) and GnRH analogs. *Gonadotropin Releasing Hormone Analogs: Applications in Gynecology.* New York: Elsevier 1991: 10.

93. Chavez NF, Stewart EA, Medical treatment of uterine fibroids. *Clin Obstet. Gynecol* 2001; 44: 372-384.
94. Guarnaccia MM, Rein MS. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: Abdominal myomectomy end hysterectomy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2001; 44: 385-400.
95. Dawood M, Lewis V, Ramos J. Cortical and trabecular bone mineral content in women with endometriosis: effects of gonadotropin releasing hormone agonist and danazol. *Fertil Steril* 1989; 52: 21-26.
96. Dubuisson JB, Fauconnier A, Fourconier A, Fourchette V, et al. Laparoscopic myomectomy: predicting the risk of conversion to an open procedure. *Human Reprod.* 2001; 16: 1726-1731.
97. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative gonadotropin-releasing hormone analogue before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *The Cochrane Library: Oxford, UK.* 1999, Issue 3.
98. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, et al. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70: 111-118.
99. Vercellini P, Maddalena S, Giorgi OD, et al. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Human Reprod* 1998; 13: 873-879.
100. National Evidence-Based Clinical Guidelines. The management of menorrhagia in Secondary Care. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists, London.
101. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 401-406
102. Banu NS. Alternative medical and surgical options to hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(Suppl 3): 431-449.
103. De Leo V, la Marca A, Morgante G. Short-term treatment of uterine fibromyomas with danazol. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 258-262.

104. Murphy A, Morales A, Kettel L, et al. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestosterone RU486. *Fertil Steril* 1995; 64: 187-190.
105. Coutinho E, Boulanger G, Goncalves M. Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, and antiestrogen, antiprogestosterone. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 761-767.
106. Olivier J, Philipe D, Nadim A, Elizabeth V, et.al. Eur.J. Treatment of fibromas. *Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 66: 99-107.
107. Walker CL, Burroughs KD, Davis B, et al. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma. *J Soc Gynecol Invest.* 2000;7: 249-256.
108. Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV et al. pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Human Reprod.* 2000: 15: 869-873.
109. Iverson RE, Chelmow D, Strhbehn K, et al. Relative morbidity of abdominal hysterectomy and myomectomy for management of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 415-419.
110. LaMorte AI, Lalwani S, Diamond MP, Morbidity associated with abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol.* 1993; 82: 897-900.
111. Ecker JL, Foster JT, Friedman AJ, Abdominal hysterectomy or abdominal myomectomy for symptomatic leiomyoma: A comparison of preoperative demography and postoperative morbidity. *J Gynecol Surg.* 1995; 11: 11-17.
112. Miller CE, Myomectomy *Obstet. Gynecol. Clin. North Am* 2000; 27: 407-420.
113. Dorsey JH, Holtz PM, Griffiths RI, et al. Costs charges associated with alternative techniques of hysterectomy *N Eng JMed* 1996; 335: 476-482.
114. Milad MP, Sankpal RS, Laparoscopic approaches to uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 401-411.
115. Goldfarb HA, Myoma koagulation (myolysis) *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000; 27: 421-430.

116. Goodwin SC, Wong GCH, Uterine artery embolization for uterine fibroids: A radiologist's perspective. *Clin Obstet Gynecol*. 2001; 44: 412-424.
117. Nisolle M, Smets M, Malvaux P, et al. Laparoscopic myolysis with the Nd: Yag Laser. *J Gynecol Surg*. 1993; 9: 95-99.
118. Christman GM, McCarhy JD, Gene th erapy and uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 425-435.
119. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, et al. Uterine arter embolisation for leiomyoma *Obstet Gynecol* 2001; 98: 29-34.
120. Hutchins FI, Worthington-Kirsch R, Emboloteraphy for myoma -induced menorrhagia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 397-405.
121. Peterson WF, Novak. Endometrial polyps *Obstet Gynecol*. 1956; 8: 40-49.
122. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol*. 1988; 71: 771-773
123. Kupfer MC, Schiler VL, Hansen G: Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps. *L Ultrasound Med*. 1994; 13: 535-539.
124. Shalev J, Meizner I. Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* 2000; 73: 412-417.
125. Sharma M, Taylor A, Magos A. Management of endometrial polyps: a clinical review. *Reviews in Gynaecological Practice* 2004; 4: 1-6
126. Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vavrova I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 1999; 262: 133-139.
127. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R: Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 345-348.

128. Varras M, Akrivis Ch. Large endometrial polyp with sarcomatous stromal components following longterm tamoxifen treatment for breast cancer: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003; 24: 565-568.
129. Gusberg SB. Tamoxifen for breast cancer: Associated endometrial cancer. *Cancer* 1990; 65: 1463-1464.
130. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol* 2005; 8: 1-6.
131. Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 516-520.
131. Ranta H, Aine R, Okasen H, Heionen PK. Dissemination of endometrial cells during carbon dioxide hysteroscopy and chromopertubation among infertile patients. *Fertil Steril* 1990; 53: 751-752.
132. Chavez NF, Garner EO, Khan W, et al. Does the introduction of new technology change population demographics? Minimally invasive Technologies and endometrial polyps. *Gynecol Obstet Inv* 2002; 54: 217-220.
133. Richenberg J, Cooperberg P. Ultrasound of the Uterus. Of the Uterus. In: Callen P, ed. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000: 814-846.
134. Narayan R, Goswamy RK. Transvaginal sonography of the uterine cavity with hysteroscopic correlation in the investigation of infertility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 129-133.
135. Chittacharoen A, Theppisai U, Linosmita V et al. Sonohysterography in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *J. Obstet Gynecol Res* 2000; 26: 277-281.
136. Leone P, Lanzani C, Ferrazzi E. Sonohysterographic endometrial sampling: the new gold standard in the management of abnormal uterine bleeding. *Fertility and Sterility* 2001; 76: 189.

137. Golan A, Zachalka N, Lurie S, Sagiv R, Glezerman M. Vaginal removal of prolapsed pedunculated submucous myoma: a short, simple, and definitive procedure with minimal morbidity. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271: 11-13.
138. Lass A, Williams G, Abusheikha N, Brinsden P. The effect of endometrial polyps on outcomes of IVF cycles. *J Assits Reprod and Genet* 1999; 16: 410-415
139. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et.al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterin insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1632-1635.
140. Mc Kee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997; 46:426-434.
141. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881-887.
142. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR, Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992.
143. Zhang J.V, Ren P.G, Avsian-Kretchmer O, Luo C.W, Rauch R and Klein C. et al. A peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake, *Science* 2005; 310: 996-999.
144. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 1995-2000.
145. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing. *J Biol Chem* 2003; 278: 64-70.

146. Jeffery PL, Duncan RP, Yeh AH, Jaskolski RA, Hammond DS, Herington AC, et al. Expression of the ghrelin axis in the mouse: an exon 4-deleted mouse proghrelin variant encodes a novel C terminal peptide. *Endocrinology* 2005; 146: 432-440.
147. Yavuz A, Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Ghrelin ve Obestatinin Serum ve Tükürük Düzeylerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2008.
148. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine Disorders*. 2002; 3: 325-338
149. Sheng-Qiu Tang, Qing-Yan Jiang, Yong-Liang Zhang, Xiao-Tong Zhu, Gang Shu, Ping Gao, Ding-Yuan Feng, at all. Obestatin: Its physicochemical characteristics and physiological functions *Peptides* 2008; 29: 639-645.
150. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
151. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, at all. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4753-4758.
152. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 279: 909-913.
153. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 280: 904-907.
154. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept*. 2002; 107: 63-69.
155. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord*. 2001; 25: 56-62.

156. Muccioli G, Pons N, Ghè C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol.* 2004; 498: 27-35.
157. Chanoine J.P, A.C. Wong and V. Barrios, Obestatin acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas, *Horm Res* 2006; 66 (Suppl. 2), 81-88.
158. S.L. Dun, G.C.B.E. Brailoiu, J. Yang, J.K. Chang and N.J. Dun. Distribution and biological action of obestatin in the rat, *J Endocrinol* 2006; 191: 481-489.
159. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y, et al. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6-9.
160. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, et al. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 2004; 50: 1077-1080.
161. De Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology.* 2007; 148: 2355-2362.
162. Bang AS, Soule SG, Yandle TG, Richards AM, Pemberton CJ. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol.* 2007; 192: 313-323.
163. Harada T, Nakahara T, Yasuhara D, Kojima S, Sagiya K, Amitani H, et al. Obestatin, acyl ghrelin, and des-acyl ghrelin responses to an oral glucose tolerance test in the restricting type of anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 2008; 63: 245-247.
164. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating Preprandial Ghrelin to Obestatin Ratio Is Increased in Human Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1875-1880.
165. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology.* 2005; 146: 2255-2264.
166. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2748-2752.

167. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2988-2991.
168. Iglesias MJ, Salgado A, Pineiro R, Rodino BK, Otero MF, Grigorian L, et al. Lack of effect of the ghrelin gene-derived peptide obestatin on cardiomyocyte viability and metabolism. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30: 470-476.
169. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 290: 1289-1297.
170. Leite-Moreira AF, Soares JB. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of ghrelin. *Drug Discov Today* 2007; 12: 276-288.
171. Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, et al. Structure-activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 287: 42-46.
172. Filigheddu N, Gnocchi VF, Coscia M, Cappelli M, Porporato PE, Taulli R, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Biol Cell.* 2007; 18: 986-994.
173. Poykko S, Ukkola O, Kauma H, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects. *Diabetologia.* 2003; 46: 455-458.
174. Kato M, Sakuma Y. The effect of GHRP-6 on the intracellular Na⁺ concentration of rat pituitary cells in primary culture. *J Neuroendocrinol.* 1999; 11: 795-800.
175. Moechars D, I. Depoortere, B. Moreaux, B. de Smet, I. Goris and L. Hoskens et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse, *Gastroenterology* 2006; 131: 1131-1141

176. Chartrel N, R. Alvear-Perez, J. Leprince, X. Iturrioz, A. Reaux-Le Goazigo and V. Audinot et al. Comment on “Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake”, *Science* 2007; 315 (5813): 766-769.
177. Lauwers E, B. Landuyt, L. Arckens, L. Schoofs and W. Luyten. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39, *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 21-25.
178. Malagón MM, Luque RM, Ruiz-Guerrero E, Rodríguez Pacheco F, García-Navarro S, Casanueva FF, et al. Intracellular signalling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes. *Endocrinology*. 2003; 144: 5372-5380.
179. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E, et al. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3450-3453.
180. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology*. 2003; 146: 355-364.
181. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 637-643.
182. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003; 6: 361-367.
183. Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Avsar Y, Veh R, Wang L, Klapp BF, Wiedenmann B, Tache Y, Monnikes H. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2003; 991: 26-33.
184. Matsuda K, T. Miura, H. Kaiya, K. Maruyama, S. Shimakura and M. Uchiyama et al. Regulation of food intake by acyl and des-acyl ghrelins in the goldfish, *Peptides* 2006; 27: 2321-2325.
185. Toshinai K, H. Yamaguchi, Y. Sun, R.G. Smith, A. Yamanaka and T. Sakurai et al. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor, *Endocrinology* 2006; 147: 2306-2314.

186. Zizzari P, R. Longchamps, J. Epelbaum and M.T. Bluet-Pajot. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents, *Endocrinology* 2007; 148: 1648-1653.
187. Gourcerol G, D.H. St-Pierre and Y. Tache. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)?, *Regul Pept* 2007; 141: 1-7.
188. Seoane L.M, O. Al-Massadi, Y. Pazos, U. Pagotto and F.F. Casanueva, Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats, *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 13-15.
189. Lagaud G.J, A. Young, A. Acena, M.F. Morton, T.D. Barrett and N.P. Shankley. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents, *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 264-269.
190. Pénicaud L, C. Leloup, X. Fioramonti, A. Lorsignol and A. Benani. Brain glucose sensing: a subtle mechanism, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 458-462.
191. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Destefanis S, Gauna C., et al. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans, *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 4268-4272.
192. Qader SS, Håkanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A. Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regul Pept.*(Epub ahead of print).2008.
193. Heijboer A.C, Van den Hoek A.M, Parlevliet E.T, Havekes L.M, Romijn J.A, Pijl H. et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice, *Diabetologia* 2006; 49: 732–738.
194. Gauna C, Delhanty P.J, Hofland L.J, Janssen J.A, Broglio F, Ross RJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes, *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1055–1060.

195. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-979.
196. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin M.R, Roder E and Visintin L, et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution favoring triglyceride deposition in liver but not skeletal muscle, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 288: 228-235.
197. Thompson N.M, D.A. Gill, R. Davies, N. Loveridge, P.A. Houston and I.C. Robinson et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor, *Endocrinology* 2004; 145:234-242.
198. João-Bruno Soares, Adelino F. Leite-Moreira. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29: 1255-1270.
199. Tena-Sempere M, Huhtaniemi I. Gonadotropins and gonadotropin receptors, *Reproductive Medicine, Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals*, New York, NY: Parthenon Publishing 2003; 225-244.
200. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C & Tena-Sempere M. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 879-887.
201. Gaytan F, Morales C, Barreiro ML, Jeffery P, Chopin LK, Herington AC, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C & Tena-Sempere M Expression of growth hormone secretagogue receptor type 1a, the functional ghrelin receptor, in human ovarian surface epithelium, mullerian duct derivatives, and ovarian tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 1798-1804.
202. Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML & Ghigo E Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 426-457.
203. Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Navarro V.M, Barreiro M.L, Castellano J.M, Aguilar E, et al. Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: In vivo and in vitro studies, *Neuroendocrinology* 2005; 82: 245-255.

204. Lanfranco F, Boneli L, Broglio F, et al. Acylated ghrelin inhibits spontaneous luteinizing hormone pulsatility and responsiveness to naloxone but not that to gonadotropin-releasing hormone in young men: evidence for a central inhibitory action of ghrelin on the gonadal axis 2008; 93: 3633-3639.
205. Rak A, Gregoraszczyk EL. Local feedback loop of ghrelin-GH in the pig ovary: action on estradiol secretion, aromatase activity and cell apoptosis. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 221-227.
206. Kawamura K, Sato N, Fukuda J, Kodama H, Kumagai J, Tanikawa H, et al., Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro, *Endocrinology* 2003; 144: 2623-2633.
207. Hehir MP, Glavey SV, Morrison JJ. Uterorelaxant effect of ghrelin on human myometrial contractility. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 321-323
208. Schubring C, Blum WF, Kratzsch J, et al., Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 121-127.
209. Martini A.C, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Navarro V.M, Vigo E, Vazquez M.J., et al. Comparative analysis of the effects of ghrelin and un-acylated ghrelin upon luteinizing hormone secretion in male rats, *Endocrinology* 2006; 147: 2374-2382.
210. Mészárosová M, Sirotkin AV, Grossmann R, Darlak K, Valenzuela F. The effect of obestatin on porcine ovarian granulosa cells. *Anim Reprod Sci* 2008; 108: 196-207.
211. Tanaka et al. Ghrelin and Decidualization of Stromal Cells *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 2335-2340.
212. *Molecular Human Reproduction* 2007; 13: 483-489.
213. Katargari SA, Milousis A, Pagonopoulou O, Asimakopoulos B, Nikolettos NK. Laboratory of Physiology, Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece. *Endocrine Journal* 2008; 55: 439-453.
214. Cassoni P, Ghé C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Papotti M, Muccioli G., Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 173-184.

215. Cassoni P, Papotti M, Ghè C, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1738-1745.
216. Jeffery PL, Herington AC, Chopin LK. The potential autocrine/paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14: 113-122.
217. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, et al. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 400-409.
218. Jeffery PL, Murray RE, Yeh AH, et al. Expression and function of the ghrelin axis, including a novel preproghrelin isoform, in human breast cancer tissues and cell lines. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12: 839-850.
219. Yeh AH, Jeffery PL, Duncan RP, Ghrelin and a novel preproghrelin isoform are highly expressed in prostate cancer and ghrelin activates mitogen-activated protein kinase in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 8295-8303.
220. Murata M, Okimura Y, Iida K, et al Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem.* 2002; 277: 5667-5674
221. Andreis PG, Malendowicz LK, Trejter M, Ghrelin and growth hormone secretagogue receptor are expressed in the rat adrenal cortex: Evidence that ghrelin stimulates the growth, but not the secretory activity of adrenal cells. *FEBS Lett.* 2003; 536: 173-179
222. Rak A, Gregoraszczyk EL. Ghrelin levels in prepubertal pig ovarian follicles. *Acta Vet Hung.* 2009; 57: 109-113.
223. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S et al. Participation of maternal and fetal CRH in early phases of human implantation: the role of antalarmin. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2004; 4: 75-78.
224. Dimitriadis E, Salamonsen LA, Robb L. Expression of interleukin-11 during the human menstrual cycle: coincidence with stromal cell decidualization and relationship to leukaemia inhibitory factor and prolactin. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 907-914.

225. Jones RL, Salamonsen LA, Critchley HO et al. Inhibin and activin subunits are differentially expressed in endometrial cells and leukocytes during the menstrual cycle, in early pregnancy and in women using progestin-only contraception. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 1107-1117.

ÖZGEÇMİŞ

Şanlıurfa'da 10.04.1977 tarihinde doğdum. İlk, orta ve lise tahsilimi Şanlıurfa'da tamamladım. 1995 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım. 2002 yılında mezun oldum. 2002-2003 yılları arası Şanlıurfa-Siverek Merkez Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında ihtisasa başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.