



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
DR. ZEKÂİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Başhekim: Doç. Dr. Salim ERKAYA

**UTERİN FİBROİDLER VE KARAKTERİSTİKLERİNİN MATERNAL
VE FETAL SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Deniz OLUKLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. A. Turhan ÇAĞLAR

ANKARA
2016



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
DR. ZEKÂİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Başhekim: Doç. Dr. Salim ERKAYA

**UTERİN FİBROİDLER VE KARAKTERİSTİKLERİNİN MATERNAL
VE FETAL SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Deniz OLUKLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. A. Turhan ÇAĞLAR

ANKARA
2016

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesindeki kademelerden biri olan asistan eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak; asistanlığım süresince eğitimim ile yakından ilgilenen sayın başhekimimiz Doç. Dr. Salim Erkaya'ya; uzmanlık eğitimi boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, yetişmemde sonsuz emeği geçen , cerrahiyi sevdiren ve de tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli tez hocam Doç. Dr. A. Turhan ÇAĞLAR başta olmak üzere; değerli klinik şeflerimize ve uzmanlarımıza; asistanlık eğitimim süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli asistan arkadaşlarıma; hastanenin kapısından girdiğim andan itibaren yanımda olan, dostluklarını ve sevgilerini bir an olsun esirgemeyen, dostluklarını bir ömür boyu içimde saklayacağım, sevgili eş kıdemlilerime teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, her an yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prevelans.....	3
2.2 Terminoloji ve Lokasyon	3
2.3. Etyopatogenez	4
2.3.1. Hücre Çoğalması	5
2.3.2. Ekstraselüler Matriks Birikimi	6
2.4. Risk faktörleri.....	12
2.4.1. Irk	12
2.4.2. Kalıtım.....	13
2.4.3. Menstruel öykü.....	13
2.4.4. Parite.....	13
2.4.5. Hormonal kontrasepsiyon.....	13
2.4.6. Ovulasyon indüksiyon ajanları	14
2.4.7. Obezite.....	14
2.4.8. Diyet	14
2.4.9. Sigara.....	15
2.4.10. Diğer faktörler	15
2.5. Semptom ve Bulgular	15
2.5.1. Şiddetli ya da uzamış menstruel kanama.....	16
2.5.2. Pelvik baskı hissi ve ağrı	16
2.5.3. Üreme disfonksiyonu.....	17
2.6. Tanı.....	18
2.6.1. Transvajinal USG	18
2.6.2. Salin infüzyon sonografi (sonohisterografi).....	18
2.6.3. Histerosalpingografi	19
2.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	19

2.6.5. Bilgisayarlı Tomografi	19
2.6.6. Tanısal histeroskopi	19
2.7. Ayırıcı tanı	19
2.8. Myomların Doğal Seyri	22
2.9. Tedavi	24
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	42
ÖZET	43
ABSTRACT	44
KAYNAKLAR	45



KISALTMALAR

USG	: Ultrasonografi
CM	: Santimetre
VKİ	: Vücut kitle indeksi
CS	: Sezaryen
PPROM	: Prematür preterm membran rüptürü
IUGG	: İntrautein gelişme geriliği
ECM	: Ekstra selüler matriks
PCNA	: Hücre nükleer antijeni
MMP	: Matriks mettalloproteinaz
TIMP	: Doku Matriks mettalloproteinaz inhibitörü
GnRH	: Gonodotropin releasing hormon
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
EGF	: Epidermal Growth Factor
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor (PDGF)
IGF	: İnsulin like Growth Factor
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
ER	: Östrojen reseptörü
PR	: Progesteron reseptörü
UAE	: Uterin arter embolizasyonu

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** FIGO'ya göre anormal uterin kanama şeması ve uterin leomyom lokalizasyonlarının sınıflaması..... 3



TABLÖLAR

Tablo 1.	Belirtilen değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler	28
Tablo 2.	Kategorik değişkenlere ait frekans dağılımı	29
Tablo 3.	Myomlara ait frekans dağılımı.....	30
Tablo 4.	Belirtilen değişkenlerin myom sayısına göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 5.	Belirtilen değişkenlerin myom boyutuna göre karşılaştırılması	33
Tablo 6.	Belirtilen değişkenlerin myom lokalizasyonuna göre karşılaştırılması.....	34
Tablo 7.	Belirtilen değişkenlerin myom tipine göre karşılaştırılması.....	36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Leiomyomlar, uterus düz kas tabakasının benign tümörleridir (1). Üreme çağındaki bayanlarda sıklıkla izlenmektedir ve 35 yaşındaki bayanlarda %40-60 oranında görülmektedir (2). Trimester ve boyuta bağlı olarak gebelikte myom oranları %1.2 ve %10.7 arası değişmektedir (3,4). Gebelikte myomların görüntülenmesi sıkıntılı olabilmektedir, bunun nedeni kısmen ultrasonografinin myomları gebelikteki fizyolojik myometrium kalınlaşmasından ayırt edilmesindeki güçlükten meydana gelir. Bu yüzden gebelikteki myom sıklığının gerçekte olduğundan daha az hesaplandığı düşünülmektedir (3,5). Gebeliğe bağlı östrojen ve progesteron düzeyleri ve uterin kan akımı artışının fibroidin büyümesini etkilediği düşünülmektedir (6). Gebelik boyunca myomların boyutunun ultrasonografi kullanılarak takip edildiği prospektif çalışmalar, myomların çoğunun (%60-78) gebelik esnasında volümünde önemli bir değişme göstermediğini ortaya koymuştur (4,7). Myomların, volüm artışı gösteren %22-32'lik kısmındaki büyüme yalnızca ilk trimesterle sınırlı kalır; eğer ikinci ve üçüncü trimesterde büyüme olsa dahi bu çok azdır. Bazı çalışmalar, küçük myomlar (3-5cm) ve büyük myomların (≥ 5 cm) ikinci trimesterde farklı büyüme paternleri olup (küçük fibroidlerin büyürken, büyük fibroidlerin boyutu değişmez ya da azalır) ve üçüncü trimesterde tamamının boyutunda azalma olduğu öne sürülmüş olmasına rağmen bazı çalışmalar, küçük myomların da büyük myomlar kadar büyüme eğilimine sahip olduğunu göstermiştir (9,10). Myomların çoğu lohusalık döneminde değişiklik göstermez ancak sadece %7.8'inde yaklaşık %10 kadar küçülme görülür (8,9). Myomların gebelik üzerine olan etkileri konusunda birbirleriyle çelişkili yayınlar mevcuttur ve myomların gebeliğe olumsuz etkilerinin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamaktadır. Bazı çalışmalar düşük, preterm eylem/doğum ve hemoraji oranlarında artış olduğunu düşündürmektedir (11).

Myomların boyutu, sayısı, yerleşimi ve çeşidine göre gebeliğe etkisi ve obstetrik sonuçları ile ilişkili literatürde az çalışma olduğundan ve çelişkili yayınların mevcudiyetinden 4 santimetre ve üzeri myom/myomları olan, tekil gebeliği olan, ek hastalığı, uterin anomalisi ve fetal malformasyonu olmayan, 24 hafta ve üzeri doğum yapmış, sezaryen esnasında myomektomi yapılmamış gebeler çalışmaya dahil edilerek uterin myomların boyutu (4-7, 7-10, >10 cm) lokalizasyonu (uterin korpus, serviks, korpus ve serviks) myomun tipi (intramural, subserozal, submukozal, kombine) şeklinde kayıt edildi. Takip ve gebelik kayıtları incelenerek maternal sonuçlar (maternal yaş, gravide, parite, vücut kitle indeksi, gestasyon haftası, preterm eylem, preterm prematür

membran rüptürü, intra uterin gelişme geriliği, prezentasyon anomalisi, plasenta yerleşimi, plasenta previa, plasenta invazyon anomalisi, ablatio plasenta, doğum şekli, postpartum atoninin gelişip gelişmediği, kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı ve miktarı, hastanede yatış süresi) ve fetal sonuçlar (ortalama doğum ağırlığı, 1. ve 5. Apgar skorunun 7 ve üzerinde ya da altında olup olmadığı) elde edilerek myom boyutu, sayısı, lokalizasyonu ve tipinin obstetrik ve fetal sonuçlar üzerindeki etkilerinin elde edilmesi amaçlandı.



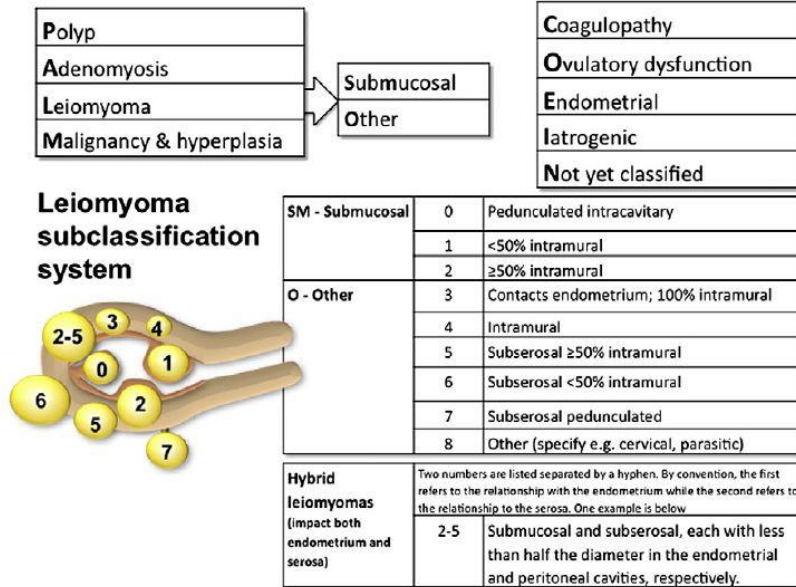
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prevelans

Uterin leiomyoma, kadın pelvisinin ve uterusun en sık görülen benign tümörüdür ve tüm yumuşak doku tümörleri içinde ilk sırayı almaktadır. Postmortem incelemelerde, kadınların % 50'sinde saptanmıştır (12). Bir histerektomi çalışmasında uterin spesmenlerin %77 'sinde myoma rastlanmıştır (13). Leiomyomaların 25-44 yaş arası kadınlarda yıllık insidansı 1000'de 12.8 bildirilmiştir (14). İskandinavya çalışmasında; 25-40 yaş arası asemptomatik kadınlar ultrasonografiyle değerlendirilmiş, leiomyoma prevalansının % 5.4 olduğu ve prevalansın yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (15).

2.2 Terminoloji ve Lokasyon

Fibroidler genellikle uterustaki lokalizasyonlarına göre tarif edilir; ancak myomların çoğu birden fazla lokalizasyonda yer almaktadır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'ya göre lokalizasyon sınıflaması şu şekildedir (Şekil 1.)(16):



Şekil 1. FIGO'ya göre anormal uterin kanama şeması ve uterin leiomyom lokalizasyonlarının sınıflaması.

- Intramural myomlar (FIGO tip 3,4,5): Bu leiomyomlar uterin duvardan kaynaklanmaktadır. Uterin kavite ya da serozal yüzeyi bozacak şekilde büyüme gösterebilirler. Bazı fibroidler transmural olup mukozadan serozaya kadar uzanabilirler.
- Submukozal myomlar (FIGO tip 0,1,2): Bu leiomyomlar endometriumun hemen üstündeki myometrial hücrelerden kaynaklanır ve uterin kaviteye bası yaparlar. Tip 0 fibroid tamamen intrakaviter, tip 1 %50'den azı uterin duvarda, tip 2 %50 den fazlası uterin duvarda olarak tanımlanmıştır. Tip 0 ve 1 myomlar histeroskopik olarak rezeke edilebilirler ancak tip 1 kitleler için ileri derece histeroskopi tecrübesi gerekli olabilir.
- Subserozal myomlar (FIGO tip 6,7) : Bu myomlar uterusun serozal yüzeyindeki myometriumdan kaynaklanır. Yaygın ya da pedinküllü tabanları olabilir ve intraligamenter (ligamentum latum iki yaprağı arasında uzanan) yerleşebilirler.
- Servikal myomlar: Bu myomlar uterin korpustan ziyade serviks yerleşimlidir.(17)

2.3. Etyopatogenez

Uterin fibroidlerin oluşma nedeni kesin olarak bilinemesi de hormonal faktörlerin, genetik faktörlerin, büyüme faktörlerinin ve moleküler biyolojinin etkileri olduğu düşünülmektedir. Yaklaşık olarak %40'ında kromozomal anormallik vardır (18). Kromozomal anormallikler içinde t(12-14)(q15;q23-24), del(7)(q22q32) trizomi 12 ve 3q'nun delesyonuna rastlanmaktadır. Bu genetik değişiklikler dokunun östrojen ve progesteron cevabını etkiler. Fakat bu genetik değişikliklere neden olan faktörler bilinmemektedir (19-21). Bu moleküler değişiklikler tümörün biyolojik davranışını belirler; örneğin, sitogenetik anormalliklerde artma tümörün boyutunda artış ile karakterizedir (22).

Myom gelişiminin overyan hormonlara bağlı olduğu düşünülmekte fakat overyan hormonların myomların gelişimindeki etkisi ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Bu durumda overyan hormonların myom gelişimini stimüle edici etkilerini kontrol eden sitokinler ve büyüme hormonu gibi ara faktörlerin varlığını gündeme getirmiştir. Östrojen ve progesteron, sitokinlerin ve büyüme hormonunun gen ekspresyonlarını düzenleyebilir ve bunun sonucunda da başka genlerin transkripsiyonunda değişiklikler görülebilir.

Sitokinlerin ve büyüme hormonunun anormal üretimi hücre proliferasyonu, ekstraselüler matriks (ECM) birikimi veya bu olayların bir kombinasyonu olarak sonuçlanabilir (23). Myomların gelişimini açıklamak üzere pek çok mekanizma ortaya atılmıştır. Myomların patogenezi için en sık kullanılan iki mekanizma hücre proliferasyonu ve ekstraselüler matriks (ECM) birikimidir (23,24).

2.3.1. Hücre Çoğalması

Myomlar da myometriyum gibi temel olarak düz kastan köken alırlar. Ancak myometriumdaki sessizliğin aksine myomlarda mitotik aktivite ve S fazı fraksiyonlarında artış olmaktadır (24). Myomlarda izlenen aşırı büyümeyi açıklayan mekanizmalardan en azından bir tanesi hücre proliferasyonunun artmasıdır. Kawaguchi ve arkadaşlarının gözlemlerine göre myomların mitotik aktivitesi luteal fazda artmakta ve menstruasyona kadar yüksek düzeyde seyretmektedir (24). Bu durum myomlardaki hücre proliferasyonunda progesteronun önemini göstermektedir. Laminen ve arkadaşları da PCNA (hücre nükleer antijeni) ekspresyonu üzerinden hücre proliferasyon aktivitelerini değerlendirmişler ve benzer şekilde myomların en aktif luteal fazda çoğaldıklarını tespit etmişlerdir (25). PCNA kullanılarak yapılan in vitro çalışmalar sonrasında östrojen ve progesteronun myom hücre kültürlerinde hücre proliferasyonunu tetiklediği tespit edilmiştir (26,27).

Bu hormonal etkilere bağlı olarak GnRH antagonisti kullanan kadınların myomlarında hücre proliferasyonu daha az izlenmiştir (28). Ayrıca progestinlerle tedavi edilen kadınların myomlarında, herhangi bir steroid hormon tedavisi almayan kadınların myomlarına göre daha yüksek mitotik aktivite izlendiği görülmüştür (29). Bunlarla birlikte son olarak anti-progesteron ajanı olan mifepriston ile myomlarda regresyon izlenmiş ancak gerilemenin azalan hücre proliferasyonu ile ilişkisi henüz gösterilememiştir. Bu çalışmalara ek olarak progesteronun myomların büyümesini artırıcı etkileri ile ilgili çelişkili sonuçları olan çalışmalar da mevcuttur. İki klinik çalışma sonuçlarına göre yüksek doz progestinlerle myom içeren uterus boyutlarında azalma gözlenmektedir ancak bu boyut azalmasının hücre çoğalmasının azalmasıyla ilişkisi tespit edilememiştir (30,31). Bir başka çalışmada ise luteal fazda myomların mitotik aktivitelerinde artış izlenmesine rağmen progesteron içeren hücre kültürlerinde myomların ve myometrial düz kas hücrelerinin sayısal olarak artmadığını tespit etmiştir (24). Tüm bu çalışmalar progesteronun (ve muhtemelen östrojen etkisiyle up-regülasyon izlenen progesteron reseptörlerinin)

myomların hücresel çoğalmasında belirgin rollerinin olduğunu göstermektedir. Progesteronun kanıtlanmış bir direk mitojenik etkisi olmadığından etkisini mitojenik sitokinlerin veya büyüme hormonlarının ekspresyonunu arttırarak gösterdiği düşünülmektedir. Bu hipotez Sporn ve Todaro'nun 1980 yılında tümör hücrelerindeki anormal büyümeyi açıklayan büyüme kontrolü üzerindeki otokrin model ile de uyumludur (32). Bu hipoteze göre etkilenen hücreler daha sonra yine kendilerinin cevap vereceği bir uyarıcı (büyüme hormonu) salgırlar. Bu durum myomlara uyarıldığında, luteal fazda östrojenin de varlığında progesteron dominans kazandığında sitokin ve büyüme hormonu ekspresyonunun artması ve buna bağlı myomlarda proliferasyonun artması söz konusudur. Ancak progesteronun yalnız başına ve östrojen ile birlikte olmak üzere sitokinler ve büyüme hormonları üzerine etkisi hücre kültürlerinde henüz ayırt edilmemiştir.

2.3.2. Ekstraselüler Matriks Birikimi

Myomların belirgin bir özelliği yoğun bağ doku elemanları ve ECM (Ekstraselüler Matriks) içermeleridir. Kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanların tümör hacminin oluşumuna ve büyümesine katıldıkları barizdir. Bu aşırı çoğalan ECM elemanlarının ayrıca tümör gelişimindeki metabolik olaylarda dinamik role sahip olduğu düşünülmektedir. Bu etkilerini hücre proliferasyonu ve değişimini etkileyerek, biyolojik olarak aktif olan büyüme hormonları ve sitokinleri depolayarak gösterirler (33). Neoplaziler tümör hücreleri ve stromal bağ doku olmak üzere iki ayrı kompartmandan oluşur. Bağ dokusu genellikle tümör hacminin önemli bir kısmını oluşturur. Bu durum myomlar için de geçerli olup aşırı ECM birikimi nedeniyle 'fibroid'ler olarak da adlandırılmaktadır. Myomlar normal myometriyum dokusuna göre % 50'den daha fazla ECM içermektedirler (34). Myomların ECM'yi temel olarak kollajen, fibronektin ve proteoglikan içermektedir. Normal, otolog myometriyum dokusuyla karşılaştırıldığında kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanların protein bağlanmış hali olan proteoglikanların myomlarda daha fazla eksprese olduğu görülmektedir (35,36).

Normal bağ dokuda ECM elemanlarının sürekli olarak yıkımı ve sentezi söz konusudur. Tüm fibrotik hadiselerde ECM birikimi önemli bir özellik olduğundan, doku fibrozisinin temelinde sadece ECM elemanlarının birikiminde artış değil, aynı zamanda yıkımlarında da azalma olduğu düşünülmektedir. ECM yıkımında esas rolün matriks metalloproteinazlar (MMP) denilen enzimlerde olduğu düşünülmektedir. İn vivo dokularda bu yıkım işlemi MMP'lar ile bunların endojen inhibitörleri olan doku metalloproteinaz

inhibitörleri (TIMP) arasındaki denge ile sağlanmaktadır. TIMP'lerinin MMP inhibe edici aktivitelerinin yanı sıra, hücre proliferasyonunu artırıcı ve bazı hücrelerde büyüme hormonu benzer aktiviteleri de vardır (37). MMP ve TIMP ekspresyonu, hormonal düzenlenmeleri ve myomlarda ve normal uterin dokudaki sitokinlerle etkileşimleri son yıllarda bazı çalışmalara konu olmuştur. GnRH antagonistleri ile tedavi edilen myomlarda, tedavi edilmeyen myomlara göre TIMP-1 azalması ve MMP mRNA artışı vardır (38). TGF- β 1 ise myometrial hücrelerde bunun tersi bir etki göstermekte ve TIMP-1 artışına ve MMP-1 ve MMP-3 azalmasına neden olmaktadır. Bu durum da ECM yıkımının azalmasına neden olmaktadır (39). Bu çalışmaların aksine bir başka çalışmada normal myometrium dokusuna göre myomlarda fibronektin yıkımına neden olan MMP-11 enziminin ekspresyonunun arttığını tespit edilmiştir (40). Daha önce bu MMP'nin dermatofibromlarda artmış ekspresyonu tespit edilmiş olmasına bağlı olarak myomlarda da artması beklenebilirdi. Ancak myomlarda MMP-11 ekspresyonunun artması bu enzimin myomlarda özel bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Aynı durum MMP-2 ve MMP-9 enzimleri için de geçerlidir. Bu enzimlerin myomu olan hastaların uterin kaviteğinde ekspresyonunda beklenenin aksine artış izlenmiştir (41). Bununla birlikte Dou ve arkadaşlarının çalışmalarında MMP-1, 2, 3 ve 9 enzimlerinin myomlardaki ekspresyonunun normal myometrium dokusuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (38). Ayrıca bu ekspresyonun luteal fazda en üst seviyede olduğunu izlemişlerdir. Her ne kadar bunun aksini söyleyen çalışmalar olsa da MMP regülasyonu endometrium ve myometrium-myom dokularında farklılıklar göstermektedir.

2.3.2.1. Transforming Growth Factor- β (TGF- β)

112 aminoasit alt ünitesinden oluşan dimerik polipeptid olan TGF- β myomlarda en sık çalışılan büyüme faktörlerinden bir tanesidir. TGF- β 1, 2 ve 3 olmak üzere farklı genlerle kodlanan 3 izotipi vardır. Multifonksiyonel sitokinlerin prototipi olarak düşünülmektedirler. Esas görevleri hücre gelişimini ve sonra da hücre çoğalmasını kontrol etmektir. Doku tipine göre inhibitör ya da stimülatör olarak etki gösterebilirler. Ayrıca fibrozise neden olan ECM proteinlerinden pek çoğunun ekspresyonunu arttırabilirler (42). TGF- β myomlarda ve myometrial düz kas hücrelerinde yaklaşık 310 genin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu genlerin hücre siklusunun düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri, sinyal iletimi, doku devri ve apoptozis gibi görevleri vardır. TGF- β 'nın myometrium ve myomlardaki varlığı ilk kez 1994'te Chegini ve Arıcı tarafından gösterilmiştir (43,44).

Arıcı ve arkadaşları TGF-β3'ün myomlarda özellikle luteal fazda ekspresyonlarının arttığını göstermişlerdir (45).

Bu da progesteronun, muhtemelen progesteron reseptörlerini arttıran östrojenin de etkisiyle, TGF-β3 ekspresyonu üzerindeki uyarıcı etkisini göstermektedir. Bununla birlikte GnRH antagonistlerinin aktif TGF-β1 salınımını inhibe ettiği de gösterilmiştir (46). Ayrıca GnRH antagonistlerinin TGF-β reseptörlerini ve TGF-β reseptör hücre içi sinyal moleküllerini azalttığı da bildirilmiştir. Luteal fazda myomlarda ekspresyonu artan ve progesteron etkisiyle up regülasyon izlenen tek büyüme faktörü TGF-β'dır. TGF-β3'ün myomlarda normal myometrial dokuya göre 3,5-5 kat fazla ekspresyonu bu proteinin myom patogenezindeki etkisini ortaya koymaktadır (45,47). Overyan hormonların mitojenik aktivitelerini mezenkimal kökenli hücrelerde büyümeyi uyararak TGF-β'nin artışı ile sağladığı düşünülmektedir. Düz kas hücrelerini de içeren mezenkimal kökenli hücrelerde baskın tip TGFβ3'tür. TGF-β1 ve 3 düşük konsantrasyonlarda hücre çoğalmasına neden olurken, yüksek konsantrasyonlarda bu etkileri görülmemektedir (46). Bu durum TGF-β proteinlerinin bimodal etkisinden kaynaklanmaktadır. TGF-β'nin bu bimodal etkisini platelet derive büyüme faktörü (PDGF) gibi diğer büyüme faktörlerini tetikleyerek gösterdiği düşünülmektedir (46). TGFβ'nin fibronektin üzerindeki uyarıcı etkisinin fonksiyonu fibronektin yıkımı olan MMP-3 ve 7 üzerindeki inhibe edici etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca myometrial dokudaki TIMP ekspresyonunu da arttırmaları. Bu da MMP'leri ve ECM yıkımını inhibe eder (39). Myomların oluşumunda ECM elemanlarından en önemli rolü olan fibronektindir. Hücrelerin kollajene bağlanmasını ve TGF-β'ya hücrel cevabın düzenlenmesini sağlarlar. TGF-β fibronektin reseptörlerinin ekspresyonunda artışa da neden olur. Ayrıca kollajen ekspresyonunu ve ECM'e katılımını da arttırır (42).

2.3.2.2. Epidermal Growth Factor (EGF)

Bazı üreme organlarında mitojenik aktivite gösterebilen EGF 53 aminoasitlik bir polipeptittir. Dixon ve arkadaşları EGF'nin myomlarda normal myometrial dokuya göre daha az izlendiğini bildirmişlerdir (48). Ancak bunun aksine özellikle luteal fazda yükseldiği de gösterilmiştir (49). EGF ile yapılan in vitro çalışmalarda progesteron eklenen hücre kültürlerinde EGF artışı izlenmiştir. Benzer şekilde östrojenin de up regülasyona neden olduğu tespit edilmiştir (27). GnRH antagonistleri ile tedavi sonrasında ise EGF reseptörlerinin azaldığı izlenmiştir. EGF'nin myom gelişiminde etkili olduğu

düşünülmektedir çünkü EGF reseptör blokörü olan AG1478 ile tedavi sonrasında myom hücre çoğalması engellenmektedir (50).

2.3.2.3. Platelet Derived Growth Factor (PDGF)

125 aminoasitlik bir polipeptit olan PDGF seviyeleri myom ve normal myometrium arasında farklılık göstermez. Ancak PDGF reseptörleri myomlarda daha fazladır. Fakat myomlardaki reseptörlerin PDGF bağlama kapasitesi normal myometriuma göre daha düşüktür. PDGF myometrium ve myom hücre kültürlerinde DNA sentezinin artışıyla sonuçlanmaktadır. Myom hücreleri östrojen ile uyarıldıklarında çoğalma cevabına katılan esas büyüme faktörü PDGF'dir (51).

2.3.2.4. İnsulin like Growth Factor (IGF)

IGF-1 yapısal olarak insüline benzeyen 70 aminoasitlik bir polipeptittir. IGF-1'in myom ve normal myometrial dokularda farklı ve aynı seviyelerde olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İn vitro çalışmalarda progesteronun IGF-1 ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir ki bu da in vivo çalışmalarda IGF-1'in foliküler fazda daha yüksek olması ile kanıtlanmıştır (52). Bu da östrojenin IGF-1 üzerindeki artışı göstermektedir. IGF-2 yapısal olarak IGF-1'e benzeyen bir mitojendir. Aslında IGF-2 etkisini çoğunlukla IGF-1 reseptörleri üzerinden gösterir. IGF-2 mRNA'sının (ancak reseptörleri değil) myomlarda normal myometrial dokuya göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. IGF-1'in ise myom hücre kültürlerinde mitotik aktiviteyi ve PCNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. IGF'nin aynı zamanda Bcl-2 ekspresyonunu arttırarak apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir (53).

2.3.2.5. Basic Fibroblast Growth Factor

Fibroblastları ve düz kas hücrelerini de içeren bir takım mezenkimal hücrede mitogenezi uyaran 155 aminoasitlik bir polipeptittir. Myomlarda normal myometrial dokuya göre daha yüksek seviyelerde izlenmiştir. GnRH antagonistleri ile tedavi sonrası ekspresyonunun azalması muhtemel bir hormonal regülasyonu düşündürmektedir (54).

2.3.2.6. Parathyroid Hormone-Related Peptide

İlk kez malign hiperkalsemi ile ilişkili tümörlerde gösterilmiş bir polipeptittir. Myomlarda normal myometrial dokuya göre ekspresyonu artmaktadır. Bu artış foliküler

fazda daha belirgindir. Bu proteinin etkisinin östrojen bağımlı olduğu düşünülmektedir (55).

2.3.2.7. Prolaktin

Foliküler fazdaki kadınların myomlarında prolaktin üretimi bildirilmiştir. Myom ve normal myometrial hücre kültürlerinde progesteronun prolaktin üzerinde baskılayıcı ve östrojenin uyarıcı etkisi gösterilmiştir. Ancak benzer şekilde mifepriston gibi antiprogestinlerin de myomlarda prolaktin üretimini baskıladığı izlenmiştir (56).

Hem progesteronların hem de antiprogestinlerin baskılayıcı etki göstermeleri, antiprogestinlerin bazen agonist etki göstermeleri ile açıklanabilir. Bugüne kadar henüz myomlarda prolaktin reseptörlerinin varlığı tespit edilememiştir. Prolaktinin myom hücrelerinin çoğalmasını mitojen aktive protein kinaz kaskadını uyararak arttırdığı öngörülmektedir (56).

2.3.2.8. Heparin Binding Epidermal Growth Factor

Heparin bağlayıcı EGF fibroblastlar ve düz kas hücreleri için mitojenik bir büyüme faktörüdür. Düz kas hücreleri için EGF'den daha potent bir mitojendir ve EGF reseptörlerine affinitesi daha yüksektir. Ancak heparin bağlayıcı EGF'nün myometrial hücreler üzerinde myom hücrelerine göre daha etkili bir büyüme faktörü olduğu düşünülmektedir (57).

2.3.2.9. Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1)

Çeşitli dokularda antitümöral özellikleri olan 76 aminoasitlik bir polipeptittir. Myomlarda normal myometrial dokuya göre ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir (58). MCP-1 ekspresyonu luteal fazda foliküler faza daha yüksek tespit edilmiştir. MCP-1 myom gelişimine karşı koruyucu gibi görünen tek proteindir (58). Bu etki antiMCP-1 nötralize edici antikor ile myom hücrelerinin çoğalmasının artması ile de kanıtlanmıştır.

2.3.2.10. Endotelin-1

Bir vazokonstrüktör olan Endotelin-1'in DNA sentezi, hücre bölünmesi ve miyositler ile fibroblastlarda hipertrofiyi uyarıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Endotelin-1'in myom hücrelerinde normal myometrial hücrelere göre daha potent mitojenik aktivite

gösterdiği ve bu etkinin PDGF ve EGF'nin etkilerinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (59).

2.3.2.11. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Gentry ve arkadaşları myomlarda otolog myometrial dokuya göre artmış VEGF ekspresyonunu göstermişlerdir (60). Bu da myomlarda lokal anjiogenezin büyüme ve gelişmede önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. Ancak bu artmış ekspresyonun gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur.

2.3.2.12. Human Chorionic Gonadotropin

hCG myomların gebelik sırasında hızlı büyümesinden sorumlu olabilir. hCG'nin myomlarda ve myometrial hücrelerde, hücre çoğalmasını ve PCNA ve cyclin E gibi hücre siklusu ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (61).

2.3.2.13. İnterlökin-8

Myomların hemen çevresindeki myometrial dokuda interlökin-8 ve reseptörlerinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca interlökin-8 nötralize edici antikorlarla engellendiğinde myomatöz uterusu hücre çoğalmasının inhibe edildiği bildirilmiştir (62).

2.3.2.14. Pituitary Tumor-Transforming Growth Factor-1

Son olarak bu büyüme faktörünün de myometrial hücrelerle karşılaştırıldığında myomlarda artmış ekspresyonu tespit edilmiştir ve bu artış menstrüel siklustan bağımsızdır. (63).

2.3.2.15. Östrojen

Spesifik nükleer reseptörlerine bağlanarak hedef hücrede fizyolojik etkilerini gösterir. Bu reseptörler östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β)'dir (64). ER α ve ER β mRNA, myometrium ve leiomyomada eksprese edilmektedir (65,66).ER β 'nin aktivasyon derecesi ER α 'dan düşük olmasına rağmen, her iki reseptör hedef genlerde transkripsiyonu uyarır (67). ER α ve ER β mRNA düzeyi myometriumla karşılaştırıldığında leiomyomalarda daha yüksektir. Leiomyomalarda normal endometriomla 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 (68).

2.3.2.16. Progesteron

Leiomyomalarda mitotik aktiviteyi ve proliferasyonu stimüle eder (69). Kawaguchi ve arkadaşları siklusun sekretuar fazında leiomyomalarda mitotik aktivitenin arttığını ve leiomyoma büyümesinin progesteron düzeylerinden etkilendiğini savunmuşlardır (70). Leiomyomada progesteron reseptör mRNA ve protein düzeyleriyle birlikte, komşu myometriuma proliferasyonla ilişkili antijen Ki-67 seviyesi de artmıştır (71). 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 (72,73). Daha baskın olan reseptör tip PR-A'dır. GnRH agonisti, leiomyomada PR-A ve PR-B ekspresyonuna ve PR mRNA düzeylerinde down-regülasyona neden olur (73,74). İlginç olarak leiomyoma yüzeyinde PR-B mRNA'nın aşırı salınımı bulunmuştur. Progesteronun aracılık ettiği leiomyoma büyümesinden PR-B ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (75).

2.4. Risk faktörleri

2.4.1. Irk

Fibroidlerin insidansı siyah ırkta beyaz ırka göre yaklaşık iki ile üç kat daha yüksektir (76,77,78). Klinik olarak anlamlı fibroidler (dokuz hafta ve üzeri uterusun cesameti, 4 cm ve üstü myomlar, submukozal myomlar) menopozal geçişteki siyah hastaların %50'sinde, beyaz hastaların %35'inde görülür (76). Beyaz kadınlarla karşılaştırıldığında, siyah kadınların histerektomi esnasında hastalığa bağlı daha ciddi semptom verdiği gösterilmiştir (79,80). Myom nedeniyle histerektomi yapılanların oranı siyahlarda 10.000'de 38 iken beyazlarda 10.000'de 16 bulunmuştur (81). Ayrıca histerektomi geçirenler içinde, siyah kadınların daha genç yaşta olduğu, daha büyük uterusun cesamete sahip olduğu ve daha ciddi anemileri olduğu gösterilmiştir (79,80). 133000 kadını kapsayan prospektif çalışmada latin hastalarda 1.3 kat artmış risk bulunmuştur (81).

2.4.2. Kalıtım

Çalışmalar bazı kadınlarda leiomyom için ailesel predispozisyonun olduğunu desteklemektedir. Ayrıca fibroidler için spesifik duyarlılık genleri olduğu yönünde artan veriler mevcuttur (82).

2.4.3. Menstruel öykü

Erken menarş (< 10 yaş) fibroid gelişim riskinde artış ile ilişkilidir. Bu da genellikle menarşın daha erken yaşta görüldüğü siyahi kadınlarda myom riskinin de daha fazla olması ile ilişkili olabilir(79,83,84). Ek olarak, prenatal dietilstilbesterol maruziyeti de patogeneizde erken hormonal maruziyetin rolünü destekler şekilde fibroid riski ile artış ile ilişkilidir(85). Beyaz kadınlarda HMGA2 transkripsiyon faktörüne spesifik polimorfizmin hem uterin leiomyomlar hem de kısa erişkin boyu ile ilişkili olması da erken menarşın etyolojide anlamlı bir faktör olabileceğini akla getirmektedir (86).

2.4.4. Parite

Parite (20 hafta ve üstüne kadar devam eden bir ya da daha fazla gebelik) fibroid gelişim ihtimalini düşürmektedir (87,88). Bununla ilgili olarak uterusun postpartum yeniden yapılanmasının daha küçük fibroidlerin kaybolmasında etkili olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (89). Son çalışmalar gebeliği sırasında tek bir fibroid saptanan kadınların üçte birinden fazlasında postpartum ultrasonda myom bulunmaması ve myomların %80'inin gebeliği takiben daha küçük bulunması da bu hipotezi desteklemektedir (90). Bazı kohort çalışmalarda, ilk doğumda erken yaş myom riskini düşürürken son doğumdan sonraki uzamış interval myom riskini arttırmaktadır(84).

2.4.5. Hormonal kontrasepsiyon

Düşük doz oral kontraseptiflerin (OK) fibroid gelişimine neden olmadığı gösterildiğinden fibroidi olan kadınlarda bu ilaçların kullanımı kontrendike değildir (84, 87,91,92). Tek karşıt çalışma Hemşirelerin Sağlık Çalışması (NHS) olup, 13-16 gibi erken yaşlarda oral kontraseptif maruziyetinin fibroid riskinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir (88). Depot medroxyprogesterone asetat gibi uzun etkili sadece progesteron içeren kontraseptiflerin leiomyom gelişimine karşı koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir (84, 92,93). Ancak postpartum fibroid regresyonu hakkındaki son çalışmalar bu ajanların

postpartum dönemde kullanıldıklarında fibroid regresyonunu inhibe ettiğini öne sürmektedir (94).

2.4.6. Ovulasyon indüksiyon ajanları

Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan kadınlarda myomlarda büyümeyi rapor eden izole çalışmalar vardır (95,96). Ancak, raporlanmış bütün vakalar ultrasonun klinikte kullanımından önce cerrahi öncesi değerlendirmede sadece pelvik muayene ve kuldoskopi kullanıldığı döneme aittir. Ultrasonun mevcut fertilitate tedavilerine eşlik edecek şekilde kullanımın ve vaka sunumunun olmaması göz önüne alındığında, ovulasyon indüksiyon ajanları ve fibroid gelişimi ilişkisi olası görülmemektedir (97).

2.4.7. Obezite

Çoğu çalışmada fibroidlerle artmış vücut kitle indeksi arasında ilişki gösterilmiştir; ancak artmış vücut kitle indeksi, erişkin kilo alımı ya da vücuttaki yağ miktarı çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir. Bu ilişki komplike olup parite gibi başka faktörlerin değişimine açıktır ve erişkindeki vücut yapısı değişiklikleri ile daha çok bağlantılı olabileceği belirtilmektedir (91,98,99).

2.4.8. Diyet

Dana eti ve diğer kırmızı etlerin tüketimi (1.7 kat) ya da domuz eti tüketimi (1.3 kat) fibroid gelişiminde rölatif riskte artış ile ilişkili bulunmuştur; yeşil yapraklı sebzelerin tüketimi ve turuncgiller başta olmak üzere meyvelerin tüketimi (0.5 kat) myom riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (100,101). Bir çalışmada soya ürünleri hariç süt ürünleri tüketiminin siyah kadınlarda fibroid riski ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (102). Laktoz intoleransı olan kadınlarda süt ürünlerinin alternatifi olarak soya ürünleri tüketiminin durumu değiştirici bir etkisi gösterilememiştir (102). Diyetle karotenoidlerin tüketiminin uterin leiomyom riskinde değişiklik yaratmadığını bildiren çalışmalar vardır (103). Hayvansal gıdalardan vitamin A alımının da azalmış fibroid riski ile ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür (101). Diyetteki glisemik indeks yükü bazı kadınlarda fibroid riskinde hafif artış ile ilişkili bulunmuştur (104). Vitamin D eksikliği ya da yetersizliğinin fibroid riskinde artışla ilişkili olabileceği yönünde artan sayıda kanıt mevcuttur (105,106). Bu özellikle siyahi kadınlardaki artmış fibroid riski için makul bir açıklama olabileceğinden ve önleme çalışmalarına katkıda bulunabileceğinden dolayı ilgi çekicidir. Alkol özellikle de

bir tüketiminin fibroid gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (107).Kafein tüketiminin ise bir risk faktörü olmadığı belirtilmektedir (107).

2.4.9. Sigara

Sigara içmek bilinmeyen bir mekanizma ile fibroid riskini düşürmektedir. Sigaranın östrojen metabolizmasını etkilediği gösterilmemiştir (87,108).

2.4.10. Diğer faktörler

Hipertansiyon, artmış leiomyom riski ile ilişkili bulunmuştur ve bu risk hipertansiyonun süresine ve şiddetine bağlı olarak artmaktadır (110).

Çevresel fitalat maruziyeti özellikle eşlik eden endometriozi olanlarda fibroid riski artışı ile ilişkili bulunmuştur (111).

Özellikle siyah kadınlarda fiziksel ya da seksüel istismar öyküsü myom varlığı ile ilişkili bulunmuştur (112,113). Bir çalışmada bireysel olarak ırkçılığa maruz kaldığını ifade eden Afro-Amerikan kadınlarda bu durumun myom varlığı ile korele olduğu gösterilmiştir(114).

Uterin enfeksiyon, uterin leiomyom riskinde artış ile ilişkili bulunurken; servikal neoplazi ile ilişkili faktörler leiomyom riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (110,115,116).

2.5. Semptom ve Bulgular

Uterin myomla ile ilişkilendirilebilecek semptomlar genel olarak üç ayrı kategoriye ayrılabilir(117):

- Şiddetli ya da uzamış menstruel kanama
- Pelvik baskı hissi ve ağrı
- Üreme disfonksiyonu

Myomların çoğunluğu küçük ve asemptomatik olsa da, myomu olan pek çok kadın hayatının belli bir döneminde belirgin bir problem yaşar ve tedaviye ihtiyaç duyarlar (118). Bu semptomlar myomların sayısı, büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkilidir. Myomlar bir ya da birden çok yerde ortaya çıkabilir ve boyutu da mikroskobik düzeyden onlarca santimetreye kadar çeşitlilik gösterebilir. Myomatö uterusun boyutu gebe uterusu gibi gebelik haftası ile tarif edilir. Örnek olarak 20 hafta cesamette myomatö uterus nadir

raslanılan bir durum olmamakla ve sıklıkla şiddetli menstruel kanama, karında şişkinlik ve gebelikteki gibi karında dolgunluk hissi ile birliktedir.

2.5.1. Şiddetli ya da uzamış menstruel kanama

Şiddetli ve/ veya uzamış mensler myomların tipik kanama paterni olup en sık görülen semptomudur (119). Intermenstruel ve postmenopozal kanama myomların karakteristik bulgusu olmayıp öncelikle endometrial patolojiler dışlanmalıdır. Ağır uterin kanama; demir eksikliği anemisine neden olup sosyal sorunlar ve iş gücü verimliliğinde kayıp gibi problemlere neden olabilir. Uterin kanamanın varlığının ve şiddetinin en önemli belirleyicisi myomun yeridir, myomun boyutu ikinci düzeyde önemlidir. Belirgin menorajinin en sık nedeni uterin kaviteye protrüde olan submüköz myomlardır. Bununla beraber, bu myomlar histeroskopi eşliğinde minimal invaziv bir şekilde çıkartılabilirler. Artmış menslerin mekanizması net değildir. Fakat sebepler; uterin vasküler ve mikroskobik anormaliteler, yetersiz endometrial hemostaz ya da anjiogenik faktörlerin moleküler disregülasyonu ile ilişkili olabilir (120).

2.5.2. Pelvik baskı hissi ve ağrı

Myomatö uterus irregüler şekildedir. Gebe uterusunun aksine, myomlar buldukları bölgedeki organlara bası yaparak spesifik semptomlara neden olurlar (125,126). Basıya bağlı olarak yetişememe, sık idrara çıkma ve bazen de üriner inkontinans görülmektedir. Hatta akut idrar retansiyonu ve overflow inkontinansa neden olarak ameliyatı gerekli kılar. Bu etki myomun hızlı büyümesine bağlı, mesane boynunun ve üretranın pubik kemik arasında basıya uğraması sonucu oluşur. Daha sıklıkla üç aylık gebelik haftasında olan tümörler douglosa hapsolurlar, serviksi üretraya doğru iterek idrar akımında tıkanıklık oluştururlar. Büyük pedinküllü submüköz myomalar vajeni doldurup üretrayı simfisise bastırarak idrar retansiyonuna neden olur (12). Büyük myomalar levator hiatusu genişleterek ve ürogenital diafragmayı zayıflatarak, mesane tabanının ve üretra posteriorunun protrüzyonuna neden olabilir. Her iki durum da göreceli olarak sık olup myomalarda görülen stress inkontinansı açıklar (132). Uterusun anterior duvarında bulunan myomalar mesaneye bası yaparak, sık idrara çıkmaya neden olabilir. Eğer anatomik basınçla birlikte inkontinans da görülüyorsa, bu durum myoma uteriye bağlı intravezikal basınçta artma sonucu olabilir. Posteriorıda yerleşen myomlar ayrıca rektuma bası yaparak

konstipasyona da sebep olabilirler. Myomun üreterik basısı nadiren renal hidronefroza neden olur.(125,126)

Herhangi bir lokalizasyonda myomu olan kadınların, myomu olmayan kadınlara göre disparoniye daha yatkın olup olmadığı tartışmalıdır.Ancak, myomu olan kadınlar arasında ön duvar ya da fundus kaynaklı myomlar derin disparoni ile daha çok ilişkili bulunmuştur. Fibroidlerin sayı ya da büyüklüğü disparoni insidansını ve şiddetini etkilememektedir (123).

Dismenore de fibroidi olan pek çok kadında bildirilmiştir (133). Pek çok kadında görülen bu ağrı artmış menstruel kanama ve/veya pıhtı pasajının neden olduğu düşünülmektedir.

Myomlar nadir olarak dejenerasyondan (karneöz ya da kırmızı dejenerasyon) ya da pedinküllü myomların torsyonundan dolayı akut ağrıya sebep olurlar.Ağrı,ateşin hafif yükselmesi, palpasyon ile uterin hassasiyetin olması, beyaz küre sayısının artması ya da peritoneal bulgular ile birliktelik gösterebilir. Dejeneratif myomaların sebep olduğu rahatsızlık kendi kendini sınırlar, birkaç gün ya da hafta sonra kendi kendine son bulur. Genellikle nonsteroid anti inflamatuvar ajanlara cevap verir. Ultrasonografi sırasında fibroid görüntülenirken ağrı olması durumunda dejenerasyondan şüphelenilmelidir. Ağrının etiolojisinin netleştirilemediği durumlarda gadolinyumlu pelvik manyetik rezonans görüntüleme ile dejenere fibroidlerin kontrast tutulumu göstermediği için tanıda yardımcı olabilir(124).

2.5.3. Üreme disfonksiyonu

Leiomyomlar ovülasyona engel değildir ancak tüm yayınlarda olmasa da bir çok yayında subfertilite ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Leiomyomların büyüklüklerinin, lokalizasyonlarının ve sayılarının fertilite üzerine etkileri vardır. Fakat bunların tek tek mi yoksa kombinasyonları şeklinde mi etki ettiğini kantitatif olarak söyleyebilmek, hastaların çok çeşitli varyasyonlarda olmalarından dolayı çok zordur (127). Leiomyomlar, endometrial kaviteyi ileri derecede bozmadıkları sürece infertiliteye nadiren sebep olurlar (128). Myomların büyüklüklerinden çok, buldukları lokalizasyonları infertilite ile ilgili olarak anahtar rol oynar (130). Uterin kaviteyi bozan (submukozal ve intrakaviter parçası olan intramural) leiomyomlar gebe kalmayı güçleştirir ve düşük riskini artırır. Buna karşılık subserozal myomlar fertiliteyi etkilemezler. İnamural myomların infertilite üzerine etkileri tartışmalıdır (129,130.131).

Sık rastlanmayan çeşitli semptomlar uterin leiomyomalarla birlikte olabilir ve tedavi gerektirebilir. Uterin leiomyomalar uterin inversiyon ve asite 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 etyolojik nedenleri tümör içerisinde arteriovenöz şantlar ve ekstramedüller hematopoez adalarının olmasıdır. 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 (12). PTHrP salgısı ile hiperkalsemi (134) hiperprolaktinemi (135) de bildirilmiştir.

2.6. Tanı

Uterin myomların öngörülen tanısı genellikle büyümüş, çıkıntı yapmış, düzenli kenarlara sahip olmayan hareketli uterusun bimanual muayenesine dayanır(136) . Tanıyı doğrulamak ve adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısını yapmak için tipik olarak ultrasonografi kullanılır. Fakat konservatif yaklaşım amacıyla ya da cerrahi tedavi öncesinde myomun lokalizasyonun daha iyi belirleyebilmek için seri görüntüleme çalışmaları yapmak, rutin radyolojik incelemelerde bulunmak gerekli olmayıp ve sonucu değiştirmez (137) .

2.6.1. Transvajinal USG

10 hafta ya da daha küçük uteruslarda myomlara tanı konulmasında yüksek sensitiviteye sahiptir (%95-100). Daha büyük bir uterustaki fibroidlerin lokalizasyonunu tanımlamada ya da çok sayıda myom varlığında sensitivitesi kısıtlı bulunmuştur. Transvajinal ultrasonografiye erişilebilirlik ve maliyetinin uygun olması sebebiyle en sık ve yaygın kullanılan tanı ve görüntüleme metodudur (138).

2.6.2. Salin infüzyon sonografi (sonohisterografi)

Endometrial kavite içerisine çıkıntı yapacak şekilde uzanan submukozal myomaların karakterlerinin belirlenmesi ve rutin ultrasonografi ile görüntülenemeyen intrakaviter lezyonların tanımlanmasında kullanılır.

2.6.3. Histerosalpingografi

Endometrial kavitenin konturlarının belirlenmesi için iyi bir yöntem olup myometriyumun kalan kısmını görüntülemekte yetersizliği ve uterin kaviteye doğru uzanan intramural myomları submuköz myom olarak yanlış tanımlanması olasıdır. Asıl kullanım yeri tubaların açıklığı hakkında da bilgi sağladığı için fertilité araştırmasına gidecek kadınlardır.

2.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tüm uterin myomların büyüklüğünün, lokalizasyonunun gösterilmesinde, ayrıca leiomyom, adenomyom ve adenomyozis ayırımında en iyi modalitedir. Ancak yöntemin pahalılığı sebebiyle, kullanımı komplike prosedürlerin cerrahi planlaması için düşünülmelidir. Ayrıca, leiomyomların leiomyosarkomdan ayrılmasında ve uterin arter embolizasyonu öncesi kullanımı yararlı bulunmuştur(139,140).

2.6.5. Bilgisayarlı Tomografi

Myomların endometriyumla mı yoksa myometriyum ile ilişkili olduğu noktasında çok az bir fayda sağlar

2.6.6. Tanısal histeroskopi

Poliklinik şartlarında fleksibl ya da rijit histeroskop ile uygulanabilir. Pedinkülden uzanan ya da geniş tabanlı olabilen fibroidin tamamı görüntülenebiliyorsa fibroid intrakaviter olarak sınıflandırılır. Ancak, fibroid endometriuma dayandığında ya da myometriyuma protrude olduğunda penetrasyon derinliği histeroskopi ile belirlenemez. Buna ek olarak histeroskopi, myomun büyüklüğünü belirlemede ultrasonografi ve sonohisterografiye göre daha az kesinlikte bilgi sağlar (141).

2.7. Ayırıcı tanı

Gebe olmayan normal bir uterus yaklaşık olarak 70 gr ağırlıktadır. Büyümüş bir uterusun ayırıcı tanısı leiomyom, uterin adenomyozis veya adenomyom, leiomyom varyantları, adenomatoid tümörler, gebelik, hematometra, uterin sarkom, uterin karsinosarkom, endometrial karsinom, metastatik hastalık (tipik olarak diğer reproduktif sistem primeri kökenli) gibi benign ve malign durumları içermektedir.

Benign Durumlar

Adenomyozis ya da adenomyom

Uterin kitle etyolojileri arasında, adenomyom pelvik görüntüleme ya da intraoperatif muayene esnasında leiomyom ile karıştırılması en olası patolojidir. Diffüz adenomyozis belirgin bir kitle olmadan uterin büyümeye yol açabilir.

Leiomyom ya da uterin sarkom gibi adenomyomlar da tipik olarak anormal uterin kanama ile bulgu verirler. Adenomyomları leiomyom ya da sarkomlardan ayıran karakteristik bulgulardan birisi dismenorenin en belirgin semptom olmasıdır. Ancak dismenore yaygın bir jinekolojik semptom olup, leiomyomu olan kadınlarda da görülebilir. Adenomyozis ve fibroidler sıklıkla birlikte görüldüğünden ayırıcı tanıyı zorlaşabilir. Endometriozis de adenomyozis ile sık birliktelik gösterir (142). Ayrıca belirgin uterin büyüme olmadan ağrı ve diğer semptomların belirgin olması leiomyomla birlikte adenomyozis varlığını akla getirmelidir (143,144). Adenomyomların çıkarılması sıklıkla leiomyomlardan daha zordur. Tipik olarak leiomyomlar komşu myometriumdan pseudokapsül ile ayrılırlar. Adenomyomlarda adenomyom ve myometrium arasında doku planı yoktur.

Leiomyom varyantları

Leiomyom varyantları malignansinin bazı özelliklerini taklit edebilir. Örnek olarak metastaz yapabilirler ancak lokal invaziv olmayıp histolojik olarak benign olabilirler. Leiomyom varyantlarının myomlardan ayrımında tümör boyutu, cerrahi sınır, vasküler invazyon varlığı, koagülasyon nekrozu ve hücresel atipi gibi kriterler kullanılır. Nadir görülseler de iyi prognozlu oldukları için myometriumun malign tümörlerinden ayrılması önem arz eder (145,146).

Diğer etyolojiler

Gebelik, serum human chorionic gonadotropin (hCG) düzeyi ölçümü ve/veya pelvik sonografi ile kolaylıkla diğer uterin kitlelerden ayrılabilir.

Hematometra, uterin kavitede kan koleksiyonunun olmasıdır, sıklıkla intrauterin işlem sonrası ve/veya servikal stenoz nedeni ile görülür; pelvik görüntüleme ile tanı konabilir.

Adenomatoid tümörler kadın genital sisteminin nadir görülen kitleleri olup myometrium ve adnekslerde (en sık tubanın yanında) görülürler (147). Mezoepitelyal proliferasyonlardır ve histolojik olarak adenomyozis ile ilişkileri yoktur. Gross olarak

leiomyomlara benzerler ve CT, MRI bulguları ile myomlarla karışabilirler. Histerektomi spesimenlerinin %1'inde tübüler ve damarsal yapılar gösterdiklerinden histopatolojik olarak tanı alırlar. Benign lezyonlardır ve tedavisi cerrahidir ancak özellikle yetersiz eksizyonda rekürrens bildirilmiştir(148,149).

Malign hastalıklar

Sarkom

İnsidansı 100.000'de 3 - 7 arasında bildirilen uterin sarkomlar nadir görülen düz kas tümörlerdendir. Tanı anında ortalama yaş 60'dır. Leiomyosarkom, endometrial stromal sarkom ve undiferansiye endometrial sarkom uterin leiomyosarkomların en sık üç tipi olup klinik olarak ayrılamaz. Sarkomların prognozu histolojik tipe göre değişiklik gösterse de prognozunun diğer jinekolojik malignansilerle karşılaştırıldığında daha kötü olduğu bildirilmektedir (150). Siyah kadınlar ve tamoksifen kullanım öyküsü olan kadınlar ya da pelvik radyasyona maruz kalmış kadınlarda sarkom formasyonu riski artmıştır (157,158). Leiomyosarkomlar sıklıkla operasyon sonrası histolojik olarak tanı alırlar; tanı da mitotik indeks, hücresel atipi ve koagülasyon nekrozu varlığı kriter olarak kabul edilir (151). Sarkom tanısında en duyarlı görüntüleme yöntemi konusunda çelişkiler mevcut olup; MRI, CT, PET-CT kullanılan yöntemler arasındadır. Görüntüleme yöntemleri sarkom – myom ayırıcı tanısında güvenilir olmamakla beraber lenf nodu ve organ metastazını göstermede faydalı olabilmektedir (159).

Karsinosarkom

Uterin karsinosarkomlar nadir görülmekte kötü prognozlu ve agresif tümörlerdir. Karsinosarkom insidansı 100.000'de 1 – 4 olarak bildirilmektedir. Tanı anındaki median yaş 62 ile 67 arasındadır. Karsinosarkom ağrı, kanama ve uterusun hızlı büyümesi klasik triadıyla bulgu verir (152). Çoğunlukla endometrial biyopsi, bazen de histerektomi spesimeninin incelenmesi ile tanı alırlar (153). Preoperatif değerlendirmede çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Ultrasonografinin karsinosarkom ayırımında duyarlılığı kısıtlıdır. Gadolinium'lu MRI uterin malignansi şüphesinde hastalığın lokal yayılımını değerlendirmede faydalı olup, MRI'da karsinosarkom sıklıkla endoservikal kanala prolabe olan heterojen, iri, polipoid kitle olarak görülür (154). Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) de tanı ve evreleme öncesi görüntüleme amaçlı kullanılır (155). Karsinosarkomda metastaz ve tümör yükü ile ilişkili olarak CA-125 düzeyleri yükselir (156).

Endometrial karsinom

Anormal uterin kanama ve uterin kitle ile bulgu verebilir. Ancak tanı genellikle endometrial örnekleme ile konur ve ultrasonografide sıklıkla kalınlaşmış endometrium izlenmekte ileri hastalık harici durumlarda kitle genellikle endometrium ile ilişkilidir.

2.8. Myomların Doğal Seyri

Genel

Uterin leiomyomların doğal seyri hakkındaki bilgiler kısıtlıdır (164). Prospektif çalışmalar myomların %7-40'ının 1-3 yıl içerisinde regrese olduğunu ortaya koymuşlardır. Myomları olan 64 kadında yapılan prospektif bir çalışmada (ortalama yaş 44), büyümeye devam eden tümörler ortalama 2.5 yılda 1.2cm büyüdüğü (aralık 0.9 ile 6.8 cm veya 0.36 ile 2.72 cm/yıl) bulunmuştur (160). Başka bir çalışmada toplam 101 fibroidi olan 36 hasta üç aylık aralar ile bir yıl boyunca MRI ile takip edilmiş ve üç aylık periodda 37 myomun hacminde ≥ 30 'dan fazla artma gözlenmiştir; hızlı büyüme ihtimali 5 cm'den küçük myomlarda daha fazla bulunmuştur (161).

Hormonal kontrasepsiyon

Düşük dozlu OK kullanımı fibroidlerde büyümeye neden olmaz (165,166,167,168,169). Dolayısı ile myomlu hastaların bu ilaçları kullanması kontrendike değildir. Bununla birlikte östrojen-progestin içeren kontraseptifler, kullanılacaksa leiomyom gelişme riski göz önünde tutularak olası yarar dengesine göre kullanılmalıdır. Depo medroksiprogesteron asetat leiomyom gelişme riskine karşı koruyucudur (166,169).

Postmenopozal kadınlar

Menstruel sikluslar bitip steroid hormon seviyeleri düştüğünde fibroidlere bağlı menstruel kanama şikayetinde azalma görülür. Hastaların çoğunda menopozda leiomyomlarda küçülme görülür. Myomun fibröz dejenerasyonu ve postmenopozal myom hücresi boyutunun premenopozal dönemdekine göre anlamlı olarak daha küçük olmasına bağlı küçülme olduğu bildirilmiştir (162). Postmenopozal dönemde myom vaskülaritesinin de azaldığı rapor edilmiştir (163).

Postmenopozal hormon tedavisi

Myomları olan kadınların postmenopozal hormon tedavisi kullanımı semptomlarının menopoz sonrası da devam etmesine sebep olabilir (170). Semptomların meydana gelme riski myomların lokalizasyonuna (submukozal myomlarda yüksektir) ve kullanılacak olan östrojenin tipine (transdermal östrojenlerde bazı çalışmalarda risk yüksek bulunmuş) bağlı olabilmektedir (171,172). Beş randomize çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede, postmenopozal hormon tedavisi myomların büyümesi ile ilişkili bulunmuştur (174). Ancak bu durum tipik olarak herhangi bir klinik semptom oluşturmadan ortaya çıkar (175). Bu bulgular birbirini takip eden prospektif çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Güncel bilgi myom varlığının postmenopozal hormon tedavisi kullanımı için kontrendikasyon oluşturmadığı ve yeni semptomatik myom gelişimine neden olmadığı şeklindedir (173).

Gebelik

Gebelikte kadınların %0,05-5'inde myoma uteriye rastlanmaktadır (180). Gebelikte myomların teşhisi ne basittir ne de tam doğrudur. Sadece büyük myomların (>5cm) %42'si ve küçük myomların da (3-5cm) %12.5'i fizik muayeneyle tesbit edilebilmektedir (2). Gebelikte myomların ultrasonografi ile tesbit edilmeleri oldukça kısıtlıdır (%1.4-2.7), çünkü myomlarla myometriyumun fizyolojik kalınlaşmasını ayırmak oldukça zordur (181,182). Bundan dolayı da gebelik sırasında myomların prevalansı tahmin edilenin altında çıkmaktadır. Myomlu kadınların yaklaşık %10-30'unda gebelik sırasında komplikasyon gelişir (176). Uterin myomların arterial beslenmeleri normal miyometriyal dokulara göre daha azdır. Büyüyen myomlarda artan oksijen ve besin ihtiyacı dejenerasyon sürecine zemin hazırlamaktadır (205). Myomlarda çeşitli dejenerasyonlar olabilmektedir. Bunlar; hyalin dejenerasyon, kalsifik dejenerasyon, kistik dejenerasyon ve kırmızı dejenerasyondur. Bu dejeneratif değişikliklerin çoğu, hızlı büyüme, gebelik, mekanik travma gibi myom kanlanmasıyla ilişkilidir. Hyalin dejenerasyon en sık görülen dejenerasyon şeklidir. Gebelikte kırmızı dejenerasyon görülmektedir (206). Gebelikte akut ağrı ile başvuran hastalarda kırmızı dejenerasyon myom ile ilgili klasik tanımlanmış bir komplikasyondur. İnsidansı semptomlar ve USG değerlendirmesi sonucu yaklaşık %5 olarak bildirilmektedir. Bu komplikasyonun myomlu hastalarda nasıl geliştiği bilinmemektedir. Hastalarda ağrı, myom lokalizasyonunda hassasiyet, hafif ateş ve lökositöz olabilir. Ağrı prematür uterin kontraksiyonları tetikleyebilir. Böyle durumlarda

analjezik ve tokolitik tedavi başlanmalı ve yatak istirahati önerilmelidir. Ağrı birkaç gün içerisinde azalır, şayet başka akut patoloji yoksa operasyon önerilmemektedir (201). Pelvik ağrı, abortus, ablasyo plasenta, erken membran rüptürü, erken doğum, plasental yapışma anomalileri, postpartum hemoraji ve disfonksiyonel doğum gibi komplikasyonlarla da karşılaşılmaktadırlar. Azalmış uterus distansibilitesi ve mekanik obstrüksiyon kötü sonuçlarının bazısını açıklayabilse de, myomların obstetrik komplikasyonları tetiklediği mekanizma net değildir (177).

2.9. Tedavi

Leiomyomaların sebep olduğu semptomlar tümörlerin yeri, sayısı ve büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Bu semptomlar dismenore, menoraji, karında şişlik, pelvik basınç hissi (sık idrara çıkma veya kabızlık), fiziksel aktiviteyle veya cinsel ilişki sırasında artan pelvik ağrıyı içermektedir. Dismenore ve menoraji birlikteliği diğer semptomlardan daha sıktır. Dismenore veya menoraji orta şiddetli ise, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI) ve oral kontraseptifler faydalıdır olup çoğu olguda, agresif medikal tedavi veya cerrahi denenmeden önce endikedir. Leiomyomaların lokalizasyonu da önemlidir. Leiomyomalar endometrial kaviteye ne kadar yakınsa, semptomlar o kadar erken ve şiddetli olmaktadır. İntamural, submukozal ve intrakaviter leiomyomalar, intramural veya subserozal leiomyomalardan daha sık dismenore ve menorajiye neden olur. Leiomyoma tipik olarak serozal yüzeye ne kadar yakınsa, semptom oluşturmaları için daha fazla büyümesi gerekir. Çok büyük leiomyomalar asemptomatik olabilirken, küçük submüköz veya intrakaviter leiomyomalarda kanama ve ağrı daha şiddetli olabilir. Uterin leiomyomalarda histerektomiye alternatif kür ile sonuçlanan medikal tedavi şu an için mevcut değildir. Medikal tedavi cerrahiye yardımcı ya da geçici olarak cerrahi tedavi yerine kullanılabilir. Medikal tedavi östrojenler, progestinler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) analogları ve diğer ilaçları içermektedir (12,178). Levonorgestrel salgılayan intrauterin araç (LNG-IUD) menstrüel kan kaybını etkili bir şekilde azaltarak cerrahi tedaviye alternatif olarak kullanılabilir (179).

Cerrahi eksizyon, önemli semptomları olan olgularda sıklıkla kullanılan etkin bir metottur. Kadının çocuk isteğine bağlı olarak ya histerektomi ya da myomektomi seçilmektedir (12,178).

Myomu olan gebelerde tedavi olarak myomektomi ya da uterin arter embolizasyonu (UAE) düşünülebilir. Gebelikten önce, açıklanamayan infertilitesi veya tekrarlayan gebelik

kaybı olan kadınlarda myomektomi düşünülebilir fakat böyle bir cerrahi müdahalenin fertilite oranını ve perinatal sonucu kesin olarak olumlu yönde etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (186,187). Gebeliğin ilk yarısında myomların cerrahi olarak tedavi edilmesi nadir bir durumdur. Yine de gerekli olursa, birçok çalışmada antepartum myomektominin gebeliğin ilk ve ikinci trimesterde güvenle uygulanabileceği bildirilmiştir (183,184,185,188,189). Özellikle subserozal veya pedünküllü olan dejenere myomlardan kaynaklanan dirençli ağrı, büyük veya hızlı büyüyen myom veya alt uterin segmentlerde lokalize büyük bir myom (>5cm) kabul edilebilir endikasyonlardır. Gebelik sırasında myomektomi yapılan kadınlar uterus rüptürü endişesinden dolayı sezaryen doğuma daha yatkın olmasına rağmen; gebelikte myomektomi uygulanan kadınların obstetrik ve neonatal sonuçları konservatif olarak yönetilen kadınlarla kıyaslanabilir durumdadır (183,184,188,189,190). Tüm çalışmalar tarafından desteklenmese de, çoğu çalışmanın sonucu kan transfüzyonu, uterin arter ligasyonu ve/veya puerperal histerektomi gerektirecek ciddi kanama riskinden dolayı sezaryen doğum esnasında myomektomi uygulamaktan kaçınmak için ne gerekiyorsa yapılması gerektiği konusunda hemfikirdirler (184,190,191,192,193,194). Sezaryen doğum esnasında myomektomi, ancak fetusun güvenli doğumu veya histerotominin kapanmasını kolaylaştırmak zorunluysa uygulanabilir. Pedünküllü subserozal myomlar da sezaryen doğum esnasında kanama riskini artırmadan güvenle çıkarılabilir (190). Bilateral uterin arter embolizasyonu (UAE), uzun süredir girişimsel radyologlar tarafından postpartum kanamayı kontrol etmek amacıyla uygulanmaktadır. Son zamanlarda, UAE gebe olmayan ve daha da önemlisi ilerde fertilite düşünmeyen kadınlarda büyük semptomatik myomların tedavisi için alternatif bir prosedür olarak kullanılmaktadır. Yeni prospektif bir çalışmada, myomlu kadınlarda sezaryen doğumun hemen ardından UAE uygulanmasının, postpartum kan kaybının azaltılmasında ve myomların küçülmesini indükleyerek myomektomi veya histerektomi riskinin minimize edilmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Tavsiye edilmese de, myomlar için yapılan UAE sonrası çok sayıda başarılı ve komplikasyonsuz gebelik rapor edilmiştir (195,196).

3. MATERYAL VE METOD

Sunulan retrospektif kohort çalışma ile gebelikte uterin fibroidler ve karakteristiklerinin maternal ve fetal sonuçlar üzerine etkisinin araştırılması planlandı.

Ankara Dr Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulunun onayı alındıktan sonra çalışmaya Ocak 2007-Aralık 2014 tarihleri arasında hastanemiz perinataloji kliniğinde rutin antenatal takibi sırasında 4 santimetre ve üzeri myom/myomları saptanan gebeler alındı.

4 santimetre ve üzeri myom/myomları olan, tekil gebeliği olan, ek hastalığı, uterin anomalisi ve fetal malformasyonu olmayan, 24 hafta ve üzeri doğum yapmış, sezaryen esnasında myomektomi yapılmamış gebeler kapsama kriterleri olarak belirlenip çalışmaya dahil edildi.

Uterin myomların boyutu 4-7 santimetre, 7-10 santimetre, 10 ve üstü santimetre olarak, lokalizasyonu uterin korpus, serviks, korpus ve serviks olarak, tipi intramural, subserozal, submukozal, kombine olarak gruplara ayrıldı.

Takip ve gebelik kayıtları incelenerek maternal yaş, gravide, parite, vücut kitle indeksi, gestasyon haftası, preterm eylem, preterm prematür membran rüptürü, intra uterin gelişme geriliği, prezentasyon anomalisi, plasenta yerleşimi, plasenta previa, plasenta invazyon anomalisi, ablatio plasenta, doğum şekli, postpartum atoninin gelişip gelişmediği, kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı ve miktarı, hastanede yatış süresi gibi maternal sonuçlar elde edildi. Ayrıca ortalama doğum ağırlığı, 1. ve 5. Apgar skorunun 7 ve üzerinde ya da altında olup olmadığı gibi fetal sonuçlar da elde edildi.

İstatistiksel Analizler

Araştırmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlere ait tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortanca (minimum; maksimum) kullanıldı. Araştırma kapsamında elde edilen kategorik değişkenlerin dağılımını göstermek amacıyla sayı (n) ve yüzde değerleri verildi.

Myom sayısı (1, ≥ 2) gruplarında belirtilen kategorik değişkenlerin dağılımının farklılığının incelenmesinde Pearson ki kare, Yates ki kare ve Fisher exact testten uygun olan kullanıldı. Hastanede yatış süresi ve doğum ağırlığı değerlerinin farklılığının incelenmesinde ise Mann Whitney U testinden yararlanıldı.

Myom boyutu (4-7 cm, 7-10 cm ve >10 cm), myom lokalizasyonu (korpus, serviks ve serviks-korpus) ve myom tipi (intramural, subserozal ve kombine) gruplarında hastalık

süresi ve doğum ağırlığı değerlerinin farklılık gösterip göstermediği Kruskal-Wallis parametrik olmayan varyans analizi ile incelendi.Farklılığa neden olan grubun belirlenmesinde Bonferroni düzeltmesi ile sonuç verildi.Gruplarda kategorik değişkenlerin dağılımının incelenmesinde Pearson ki kare testi sonucu kullanıldı. Gözelerde denek sayısının yetersiz olduğu durumlarda exact test sonucu verildi. Anlamli fark bulunması durumunda bağımsız iki oran testi ile farklılığa neden olan grup incelendi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Gruplarda karşılaştırılması istenen değişkenlerde, plasenta yerleşiminde fundus dışındaki 2 grup alındı. Plasenta invazyon anomalisi olan 1, postpartum atoni olan yok ve 5. dk apgar skor tüm bebekler için 7 ve üzerinde olduğundan analizlerde bu değişkenler kullanılmadı. Amniyon indeks ve doğum şekli için belirtilen değişkenler birleştirmeler yapılarak analiz yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada 462 gebe yer almaktaydı. 292 gebenin kayıtlarına ulaşıldı. Gebelik sırasında myoma uteri görülme prevalansını %0.41 olarak bulduk. Yer alan gebelerin maternal yaşı ortancası 33.0 yaş (min= 22.0; mak= 47.0)' dır. Gebelik sayısı ortancası 2.0 (min= 1.0; mak= 7.0) iken doğum sayısı ortancası 1.0 (min= 0.0; mak= 4.0) olarak elde edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortancası 27.5 kilogram/metrekare (min=22.6; mak=39.2) olarak elde edildi. Gebelik haftası 38.0 hafta (min= 27.0; mak= 41.0) dır. Hastanede yatış süresi 38.0 saat (min= 6.0; mak= 144.0) idi. Bebek doğum ağırlığı ortancası 3140.0 gram (min= 1460.0; mak= 4380.0)' dır (Tablo 1).

Tablo 1. Belirtilen değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler (n=292)

Değişkenler	Ortanca (min; mak)	Ort±SS
Maternal yaş	33.0 (22.0; 47.0)	33.3±4.5
Gravida	2.0 (1.0; 7.0)	2.5±1.3
Parite	1.0 (0.0; 4.0)	1.0±1.0
VKİ	27.5 (22.6; 39.2)	27.8±2.8
Gestasyon haftası	38.0 (27.0; 41.0)	38.1±1.9
Hastanede yatış süresi (saat)	38.0 (6.0; 144.0)	37.5±19.5
Doğum ağırlığı	3140.0 (1460.0; 4380.0)	3135.8±527.5

Preterm eylem tanısı olan 50 (%17.1), prematür preterm membran rüptürü (PPROM) tanısı olan 10 (% 3.4), intra uterin gelişme geriliği (IUGG) olan 16 (%5.5) birey olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).Prezentasyon anomalisi olan 34 (%11.6), plasenta previa tanısı alan 3 (%1),plasenta invazyon anomalisi olan 1 (%0.3), ablatio plasenta tanılı 1 (%0.3) birey saptanmıştır.

Plasenta yerleşimi anterior 210 (%71.9), posterior 81 (%13), fundus 1 (%0.3) idi. Amniyon indeksi normal olan 273 (%93.5) oligohidramnios tanılı 13 (%4.5) polihidramnios tanılı 6(%1.5) hasta var idi.

Doğum şekli 56 (%19.2) bireyin acil olarak sezaryen olduğu, 139 (%47.6) bireyin elektif sezaryen olduğu, 97 (%33.2) bireyin de vajinal doğum olduğu belirlendi.

Postpartum atoninin 292 bireyde de gerçekleşmediği belirlendi.

Kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı olan 11 (%3.8) birey bulunmaktadır. Bu bireylerin ihtiyaç miktarı ortancası 2.0 (min= 2.0; mak= 8.0) ünite olarak elde edilmiştir.

1.dk apgar skoru 7 ve üzerinde olanlar 286 (%97.9) bireyin bebeği iken 292 bireyin bebeğinin 5. dk apgar skoru 7 ve üzerindedir (Tablo 2).

Tablo 2. Kategorik değişkenlere ait frekans dağılımı

	n (%)		n (%)
Preterm eylem		Amniyon indeksi	
Yok	242 (82.9)	Normal	273 (93.5)
Var	50 (17.1)	Oligohidramnios	13 (4.5)
Pprom		Polihidramnios	6 (2.1)
Yok	282 (96.6)	Doğum şekli	
Var	10 (3.4)	Cs acil	56 (19.2)
IUGG		Cs elektif	139 (47.6)
Yok	276 (94.5)	Vajinal	97 (33.2)
Var	16 (5.5)	Postpartum atoni	
Prezentasyon anomalisi		Yok	292 (100.0)
Yok	258 (88.4)	Var	-
Var	34 (11.6)	Kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı	
Plasentanın yerleşimi		Yok	281 (96.2)
Anterior	210 (71.9)	Var	11 (3.8)
Posterior	81 (27.7)	Miktarı* (n= 11)	
Fundus	1 (0.4)	Ortanca (min; mak)	2.0 (2.0; 8.0)
Plasenta previa		Ort±SS	3.3±2.4
Yok	289 (99.0)	1.dk apgar	
Var	3 (1.0)	<7	6 (2.1)
Plasenta invazyon anomalisi		≥7	286 (97.9)
Yok	291 (99.7)	5.dk apgar	
Akreat	1 (0.3)	<7	-
Ablatio plasenta		≥7	292 (100.0)
Yok	289 (99.0)		
Var	3 (1.0)		

*Ort±SS: Ortalama± Standart sapma

Myom sayısı 2 ve daha fazla olan 64 (%21.9) birey bulunmaktadır (Tablo 3). Myom boyutu 4- 7 cm olan 172 (%58.9), 7-10 cm olan 84 (%28.8), 10 cm ve üzerinde olan 36 (% 12.3) idi. Myom lokalizasyonu bireylerin 251 (%86.0)' sında korpus idi. Myom tipi 198(%67.8) i intramural idi (Tablo 3).

Tablo 3. Myomlara ait frekans dağılımı

	n (%)		n (%)
Myom sayısı		Myom boyutu	
1	228 (78.1)	4 - 7 cm	172 (58.9)
≥2	64 (21.9)	7 – 10 cm	84 (28.8)
Myom lokalizasyonu		>10 cm	36 (12.3)
Korpus	251 (86.0)	Myom tipi	
Serviks	22 (7.5)	Submukozal	1 (0.3)
Dökümante edilmemiş	1 (0.3)	Intramural	198 (67.8)
Serviks ve korpus	18 (6.2)	Subserozal	52 (17.8)
		Kombine	41 (14.1)

Myom sayısı gruplarında preterm eylem tanılarının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($\chi^2= 0.911$; $p=0.340$). Myom sayısı ≥ 2 olanların % 3.1' inde ($n= 2$), myom sayısı 1 olanların ise %3.5' inde ($n= 8$) pprom vardır ($p= 1.000$) (Tablo 4). Myom sayısı gruplarında plasenta yerleşimi dağılımı benzerdir ($\chi^2= 0.886$; $p=0.347$).

Myom sayısı 1 olanlarda vajinal doğum şekli görülme oranı myom sayısı 2 ve daha fazla olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($\chi^2= 6.922$; $p=0.009$). Myom sayısı gruplarında hastanede yatış süresinin anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($z= 2.908$; $p=0.004$). Myom sayısı 2 ve daha fazla olan grupta hastanede kalış süresi ortancası 40.0 (min= 12.0; mak= 96.0) iken myom sayısı 1 olanlarda ortanca hastanede kalış süresi 38.0 (min= 6.0; mak= 144.0) olarak elde edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Belirtilen değişkenlerin **myom sayısına** göre karşılaştırılması (n=292)

Değişkenler	Myom sayısı		z, χ^2	P
	1 (n=228) Ortanca(min; mak) n (%)	≥ 2 (n= 64) Ortanca(min; mak) n (%)		
Preterm eylem	36 (15.8)	14 (21.9)	0.911	0.340 ^b
Pprom	8 (3.5)	2 (3.1)		1.000 ^c
IUGG	12 (5.3)	4 (6.3)		0.758 ^c
Prezentasyon anomalisi	26 (11.4)	8 (12.5)	0.000	0.983 ^b
Plasentanın yerleşimi				
Anterior	168 (73.7)	42 (66.7)	0.886	0.347 ^b
Posterior	60 (26.3)	21 (33.3)		
Plasenta previa	3 (1.3)	0 (0.0)		1.000 ^c
Ablatio plasenta	2 (0.9)	1 (1.6)	0.000	1.000 ^b
Amniyon indeksi				
Normal	215 (94.3)	58 (90.6)		0.387 ^c
Anormal	13 (5.7)	6 (9.4)		
Doğum şekli				
CS	143 (62.7)	52 (81.2)	6.922	0.009^b
Vajinal	85 (37.3)	12 (18.8)		
Kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı	8 (3.5)	3 (4.7)		0.711 ^c
Unite (n=11: 8/3)	2.0 (2.0; 8.0)	2.0 (2.0; 2.0)	1.173	0.376 ^d
Hastanede yatış süresi	38.0 (6.0; 144.0)	40.0 (12.0; 96.0)	2.908	0.004^d
Doğum ağırlığı	3150.0 (1610.0; 4330.0)	3120.0 (1460.0; 4380.0)	0.282	0.778 ^d
1.dk apgar				
<7	3 (1.3)	3 (4.7)		0.122 ^c
≥ 7	225 (98.7)	61 (95.3)		

^a. Pearson ki kare, ^b. Yates ki kare, ^c. Fisher exact, ^d:Mann Whitney U

Preterm eylem tanısı alanların myom boyutu gruplarına dağılımı farklılık göstermektedir ($\chi^2= 11.004$; $p=0.004$) (Tablo 5). 4-7 cm ile 7-10 cm myom boyutu grupları arasında preterm eylem olanların sayısında anlamlı fark yoktur ($p=0.418$). Myom boyutu 10 cm den fazla olanlarda preterm eylem tanısı alanların oranı 4-7 cm ve 7 -10 cm olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p= 0.005$ ve $p= 0.002$).

Myom boyutu 4-7 cm olanlarda prezentasyon anomalisi olanların oranı % 9.3 (n= 16), 7 -10 cm olanlarda prezentasyon anomalisi olanların oranı % 10.7 (n=9) ve >10 cm olanlarda ise ilgili oran % 25.0 (n= 9) olarak elde edilmiştir ($\chi^2= 7.229$; p=0.027). Myom boyutu 4-7 cm olanlar ile 7 -10 cm olanlarda oranlar benzerdir (p= 0.721). Myom boyutu 10 cm den fazla olanlarda prezentasyon anomalisi olanların oranı 4-7 cm (p= 0.008) ve 7-10 cm olanlardan daha yüksektir (p=0.045).

Kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı olanların myom boyutu gruplarında dağılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($\chi^2= 7.929$; p= 0.017). 4-7 cm grubunda tranfüzyon ihtiyacı olanların oranı 7-10 cm grubundan ve >10 cm grubundan düşüktür (sırasıyla, p= 0.010 ve p= 0.011). Diğer iki grupta tranfüzyon ihtiyacı olanların dağılımı benzerdir (p=0.821).

Hastanede yatış süresi myom boyutu gruplarından en az birinde diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıdır ($\chi^2= 11.646$; p=0.003). İkili karşılaştırmalar yapıldığında, yalnızca 4-7 cm ile 10 cm üzeri arasındaki farklılığın anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0.004). 4-7 ile 7-10 cm arası (p=0.152) ve 7-10 cm ile 10 cm üzeri arası fark anlamlı değildir (p=0.311).

Doğum ağırlığı ortancası myom boyutu gruplarında benzerdir ($\chi^2= 1.417$; p=0.492). Myom boyutu 4-7 cm olanlarda doğum ağırlığı ortancası 3155.0 (min= 1530.0; mak= 4380.0), 7-10 cm olanlarda 3070.0 (min= 1460.0; mak= 4330.0) ve >10 cm olanlarda ise 3070.0 (min= 1700.0; mak= 4210.0) gr olarak elde edilmiştir.

Diğer değişkenlerin myom boyutu gruplarında dağılımlarının benzer olduğu tespit edilmiştir (p>0.05).

Tablo 5. Belirtilen değişkenlerin **myom boyutuna** göre karşılaştırılması (n=292)

Değişkenler	Myom boyutu			χ^2	p
	4 – 7 cm (n=172) Ortanca(min; mak) n (%)	7 – 10 cm (n=84) Ortanca(min; mak) n (%)	> 10 cm (n= 36) Ortanca(min; mak) n (%)		
Preterm eylem	27 (15.7)	10 (11.9)	13 (36.1)	11.004	0.004
Pprom	6 (3.5)	1 (1.2)	3 (8.3)	3.893	0.145*
IUGG	6 (3.5)	7 (8.3)	3 (8.3)	3.204	0.200*
Prezentasyon anomalisi	16 (9.3)	9 (10.7)	9 (25.0)	7.229	0.027
Plasentanın yerleşimi					
Anterior	120 (70.2)	63 (75.0)	27 (75.0)	0.817	0.665*
Posterior	51 (29.8)	21 (25.0)	9 (25.0)		
Plasenta previa	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)		-
Ablatio plasenta	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (2.8)	1.443	0.699*
Amniyon indeksi					
Normal	162 (94.2)	79 (94.0)	32 (88.9)	1.433	0.489
Anormal	10 (5.8)	5 (6.0)	4 (11.1)		
Doğum şekli					
CS	111 (64.5)	56 (66.7)	28 (77.8)	2.354	0.308
Vajinal	61 (35.5)	28 (33.3)	8 (22.2)		
Kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı	2 (1.2)	6 (7.1)	3 (8.3)	7.929	0.017*
Unite (n=11: 2/6/3)	3.0 (2.0; 4.0)	2.0 (2.0; 8.0)			-
Hastanede yatış süresi	36.0 (6.0; 132.0)	38.0 (10.0; 144.0)	44.0 (12.0; 140.0)	11.646	0.003
Doğum ağırlığı	3155.0 (1530.0; 4380.0)	3070.0 (1460.0; 4330.0)	3070.0 (1700.0; 4210.0)	1.417	0.492
1.dk apgar					
<7	3 (1.7)	2 (2.4)	1 (2.8)	0.220	1.000*
≥7	169 (98.3)	82 (97.6)	35 (97.2)		

*Exact test sonucudur.

Myom lokalizasyonu gruplarında hastanede yatış süresinin farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($\chi^2= 9.410$; $p=0.009$) (Tablo 6). Serviks ile korpus ve serviks-korpus arasında fark anlamlı değil (sırasıyla, $p=0.637$ ve $p=0.537$) iken korpus grubunda

hastanede kalış süresinin serviks-korpus grubundakilerin hastanede kalış süresinden anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (p=0.012).

Doğum şekli gruplarında bireylerin myom lokalizasyonu dağılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıdır ($\chi^2= 9.768$; p=0.008). Korpus ile serviks arasında fark yoktur (p=0.082). Korpus ve serviks ile korpus arasındaki fark anlamlı (p=0.007), korpus ve serviks ile serviks arasındaki fark anlamsızdır (p= 0.230).

Tablo 6. Belirtilen değişkenlerin **myom lokalizasyonuna** göre karşılaştırılması (n=291)

Değişkenler	Myom lokalizasyonu			χ^2	P
	Korpus (n= 251) Ortanca(min; mak) n (%)	Serviks (n= 22) Ortanca(min; mak) n (%)	Serviks ve korpus (n= 18) Ortanca(min; mak) n (%)		
Preterm eylem	40 (15.9)	6 (27.3)	3 (16.7)	1.857	0.405*
Pprom	9 (3.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	0.739	0.865*
IUGG	13 (5.2)	2 (9.1)	1 (5.6)	0.596	0.851*
Prezentasyon anomalisi	29 (11.6)	2 (9.1)	3 (16.7)	0.581	0.849*
Plasentanın yerleşimi					
Anterior	183 (72.9)	16 (72.7)	11 (61.1)	1.167	0.558
Posterior	68 (27.1)	6 (27.3)	7 (38.9)		
Plasenta previa	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)		-
Ablatio plasenta	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (5.6)	3.976	0.190*
Amniyon indeksi					
Normal	236 (94.0)	21 (95.5)	15 (83.3)	3.299	0.145*
Anormal	15 (6.0)	1 (4.5)	3 (16.7)		
Doğum şekli					
CS	159 (63.3)	18 (81.8)	17 (94.4)	9.768	0.008
Vajinal	92 (36.7)	4 (18.2)	1 (5.6)		
Kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiy.,acı	9 (3.6)	2 (9.1)	0 (0.0)	2.439	0.264*
Unite (n=11: 9/2/-)	2.0 (2.0; 8.0)				-
Hastanede yatış süresi	38.0 (6.0; 144.0)	39.0 (14.0; 140.0)	42.0 (21.0; 96.0)	9.410	0.009
Doğum ağırlığı	3150.0 (1530.0; 4380.0)	3025.0 (2090.0; 4270.0)	3120.0 (1460.0; 3910.0)	0.122	0.941
1.dk apgar					
<7	5 (2.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1.557	0.372*
≥7	246 (98.0)	22 (100.0)	17 (94.4)		

*Exact test sonucudur.

Myom tipi gruplarında yalnızca doğum şekli ve 1. dk apgar değişken gruplarının dağılımının farklılık gösterdiği belirlenmiştir (sırasıyla, $\chi^2= 16.001$; $p<0.001$ ve $\chi^2= 6.995$; $p=0.040$). İntamural ile Subserozal myom tipinde fark yok ($p=0.372$) iken Kombine arasındaki fark anlamlıdır ($p=0.031$). Subserozal ile Kombine myom tipinde ≥ 7 apgar skoru elde etme oranları farklıdır ($p= 0.047$).

İntamural grubunda vajinal doğum oranı % 40.9, subserozal ($p= 0.002$) ve kombine ($p= 0.004$) olup myom tipi gruplarında elde edilen oranlardan daha yüksek bulunmuştur. Subserozal ile kombine gruplarında vajinal doğum görülme yüzdesi sırası ile 17.3 ve 17.1 olarak elde edilmiş olup benzerdir ($p= 0.976$).

Myom tipi gruplarında diğer değişkenlerin dağılımının benzer olduğu görülmüştür ($p>0.05$).



Tablo 7. Belirtilen değişkenlerin **myom tipine** göre karşılaştırılması (n=291)

Değişkenler	Myom tipi			χ^2	p
	Intramural (n=198) Ortanca(min; mak) n (%)	Subserozal (n=52) Ortanca(min; mak) n (%)	Kombine (n= 41) Ortanca(min; mak) n (%)		
Preterm eylem	33 (16.7)	7 (13.5)	10 (24.4)	2.040	0.361
Pprom	8 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2.325	0.347*
IUGG	13 (6.6)	1 (1.9)	2 (4.9)	1.744	0.454*
Prezentasyon anomalisi	25 (12.6)	6 (11.5)	3 (7.3)	0.929	0.628
Plasentanın yerleşimi					
Anterior	147 (74.2)	34 (66.7)	28 (68.3)	1.495	0.474
Posterior	51 (25.8)	17 (33.3)	13 (31.7)		
Plasenta previa	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)		-
Ablatio plasenta	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (4.9)	7.026	0.058*
Amniyon indeksi					
Normal	186 (93.9)	50 (96.2)	36 (87.8)	2.841	0.236*
Anormal	12 (6.1)	2 (3.8)	5 (12.2)		
Doğum şekli					
CS	117 (59.1)	43 (82.7)	34 (82.9)	16.001	<0.001
Vajinal	81 (40.9)	9 (17.3)	7 (17.1)		
Kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı	6 (3.0)	1 (1.9)	4 (9.8)	4.825	0.103*
Unite (n=11: 6/1/4)	3.0 (2.0; 8.0)				-
Hastanede yatış süresi	36.0 (6.0; 144.0)	41.0 (12.0; 122.0)	42.0 (18.0; 140.0)	1.971	0.160
Doğum ağırlığı	3140.0 (1530.0; 4330.0)	3340.0 (2450.0; 4300.0)	3030.0 (1460.0; 4380.0)	0.042	0.838
1.dk apgar					
<7	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (50.0)	6.995	0.040
≥7	195 (98.5)	52 (100.0)	38 (92.7)		

*Exact test sonucudur.

5. TARTIŞMA

Myoma uteri tanılı kadınların yaklaşık %10-30'unda gebelik sırasında komplikasyon gelişir (176). Ancak bu kötü gebelik sonuçları, seçim hatası yapılan, küçük ve değişik popülasyonlu değişken kapsama kriterlerli, negatif sonuçların az sayıda olduğu, uyumsuz ilginç değişkenlerden oluşan tamamlanmamış çalışmalarda rapor edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmalar, myomlar ve negatif obstetrik sonuçlar arasında tutarsız ilişkiler rapor etmişlerdir. Azalmış uterus distansibilitesi ve mekanik obstrüksiyon bazı kötü sonuçları açıklayabilse de, myomların obstetrik komplikasyonları tetiklediği mekanizma net değildir (177).

Ciavattini ve arkadaşları ikinci trimesterde rutin yapılan ultrasonografide myom tespit edilen tekil gebeliği, 24 gestasyonel hafta ve üzerinde doğum yapmış ve ek hastalığı olmayan 219 gebeyi çalışmaya dahil etmişler. Yaşlarına uygun olarak aynı sayıda gebeyi kontrol grubu olarak almışlar. Myomu olanları tek ve ya çok sayıda myomu olan ve boyutuna göre küçük (<5 cm) ve ya büyük (≥5 cm) olarak gruplara ayırmışlar. Büyük myomu olanlarda PPRM daha sıkken büyük myomu olanların aksine çok sayıda myomu olanlarda preterm eylem ve sezaryen ile doğum daha sık bulunmuş. Büyük myomların yapısından dolayı uterin gerilmedeki selektif azalma, myometrial kontraksiyon modelleriyle müdahale eden myom çeşitlerinin aksine ve preterm eylem riskleriyle PPRM riskine katkıda bulunuyor olabilir. Çok sayıda myomu olanlarda uterin gerilmedeki azalma ve kontraksiyon modelindeki modifikasyona bağlı olarak preterm eylem sıklığı artmıştır. Ayrıca çok sayıda myomu olanlarda malprezentasyon ve dinamik ya da mekanik distosi daha sık olduğundan sezaryen ile doğum daha sık izlenmiş (133). Bizim çalışmamızda myom sayısı gruplarında preterm eylem ve PPRM tanılarının dağılımını istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Myom sayısı 2 ve daha fazla olanlarda sezaryen ile doğum görülme oranı myom sayısı 1 olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Myom boyutu gruplarında PPRM dağılımı benzerdir.

Shavell ve arkadaşları tekil gebeliği olan ve gebelik esnasında yapılan ultrasonografisinde myom tespit edilen 95 gebe ve bu gebelerin yaşına uygun ve myomu olmayan 95 gebeyi de kontrol grubu olarak almışlar. Myomu olan gebeleride myom boyutuna göre küçük (≤5 cm) ve büyük (>5 cm) olarak ikiye ayırmışlar. Büyük myomu olanların myomu olmayan ve ya küçük myomu olanlara göre daha erken hafta da doğum yaptıklarını göstermişler (36.5 vs. 38.4 vs. 38.6 hafta). Büyük myomu olanlarda kısa serviks(≤32. gebelik haftasında transvajinal ultrasonografide serviks uzunluğunun <25

mm), PPRM (37. gebelik haftasından önceki membran rüptürü) ve preterm eylem önemli derecede sık görülmüş. Doğumda kan kaybı ve sonrasında kan transfüzyon ihtiyacı da büyük myomu olanlarda önemli derece de yüksek görülmüş. Myomun toplam hacminin erken gebelik haftasında doğuma, kısa serviks ve PPRM ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuş. Myom nedeniyle azalmış uterin gerilme bu gibi obstetrik sonuçlara katkıda bulunabilir. Büyük myomu olanlarla küçük myomu olan ve ya myomu olmayan gebelerle doğum şekli karşılaştırılmış ama farklılık bulunulmamış (197). Bizim çalışmamızda da preterm eylem tanısı alanların myom boyutu gruplarına dağılımı farklılık göstermekte olup myom boyutu 10 cm den fazla olanlarda preterm eylem tanısı alanların oranı 4-7 cm ve 7 - 10 cm olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı olanların myom boyutu gruplarında dağılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuş olup 4-7 cm grubunda transfüzyon ihtiyacı olanların oranı 7-10 cm grubundan ve >10 cm grubundan düşük bulduk. Diğer iki grupta transfüzyon ihtiyacı olanların dağılımı benzerdir. Myom boyutu gruplarında PPRM dağılımı benzerdi. Postpartum kan transfüzyon ihtiyacı da anlamlı farklılık göstermemekteydi. Postpartum atoninin 292 bireyde de gerçekleşmediği belirlendi. Kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı olan 11 (%3.8) birey bulunmaktadır. Bu bireylerin ihtiyaç miktarı ortancası 2.0 (min= 2.0; mak= 8.0) ünite olarak elde edilmiştir. Hastanemizde özellikle oksitosin, misoprostol, metilergolamin gibi medikal tedavilerin yönetiminin agresif ve hızlı yapılmasına bağlı uterin atoni izlenmemiş olup kan transfüzyonu ihtiyacı olan hasta sayısı da oldukça azdır.

Lam ve arkadaşları ultrasonografide 4 cm ve ya üzerinde myomu olan 197 hastayı çalışmaya dahil etmişler. 136 hasta canlı doğum yapmış olup bu hastaların myomlarını boyutuna (4-7 cm, >7-10 cm, >10 cm), lokalizasyonuna (serviks, korpus), tipine (submukozal, intramural, subserozal ve ya kombine) ve sayısına (tek, çok sayıda) göre sınıflamışlar. Myom sayısı iki ve ya daha fazla olanlarda tek myomu olanlara göre preterm eylem daha yüksek sıklıkta bulunmuş. Serviks lokalizasyonlu myomu olanlarda sezeryan oranı korpus yerleşimi olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiş. Myom boyutu >10 cm olanlarda postpartum hemoraji tanısı myom boyutu 4-7 cm ve >7-10 cm olanlara göre daha sık bulunmuş (198). Çalışmamızda myom sayısı gruplarında preterm eylem tanısının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Doğum şekli gruplarında bireylerin myom lokalizasyonu dağılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olup korpus ile serviks lokalizasyonlu myomları olanlar arasında anlamlı fark yokken korpus ve serviks ile korpus lokalizasyonlu myomu olanlar arasında fark anlamlı bulundu. 4-7 cm

grubunda tranfüzyon ihtiyacı olanların oranını 7-10 cm grubundan ve >10 cm grubundan düşük bulduk.

Qidwai ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında 15104 gebeye rutin ikinci trimester ultrasonografisi yapmış ve 401 gebede en az bir myom tespit etmişler. Myomu olanlarda sezaryen doğum, makat prezentasyonu, prezentasyon anomalisi, preterm eylem, plasenta previa ve postpartum hemoraji riskinin artmış olduğunu tespit etmişler. 10 cm den küçük myomu olanlarla 10 cm ve üzeri myomu olanlarda sezaryenle doğum oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış (4). Çalışmamızda doğum şekli olarak %19.2 gebenin acil olarak sezaryen olduğu, %47.6 gebenin elektif sezaryen olduğu, %33.2 gebenin de vajinal doğum olduğu belirlendi. %11.6 gebe de prezentasyon anomalisi saptadık. %17.1 gebede de preterm eylem tanısı aldığı belirlendi. 4-7 cm, 7-10 cm, >10 cm myomu olanlarda sezaryenle doğum oranı arasında biz de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık.

Sheiner ve arkadaşlarının yaptıkları popülasyon bazlı çalışmada 105909 tekil doğumun 690 (%0.65) ında myom tespit edilmiş. Çok değişkenli analizler kullanılmış olup, myomu olanlarda nulliparite, kronik hipertansiyon, diyabetes mellitus ve ileri anne yaşı anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş. Myomu olan gebelerle myomu olmayanlar karşılaştırıldığında perinatal mortalite yüksek oranda bulunmuş. Anne yaşı, parite, gebelik haftası ve prezentasyon anomalileri her iki grupta ayarlandığında myomu olanlarda sezaryen ile doğum, ablasyo plasenta, preterm eylem (36. gebelik haftasından önce) myomu olmayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda izlendiği saptanmış (199). Bizim çalışmamızda da gebelerin maternal yaşı ortancası 33.0 yaş (min= 22.0; mak= 47.0)' dır. Gebelik sayısı ortancası 2.0 (min= 1.0; mak= 7.0) iken doğum sayısı ortancası 1.0 (min= 0.0; mak= 4.0) olarak elde edildi. Doğum şekli olarak %19.2 gebenin acil olarak sezaryen olduğu, %47.6 gebenin elektif sezaryen olduğu, %33.2 gebenin de vajinal doğum olduğu belirlendi. %17.1 gebede de preterm eylem tanısı aldığı belirlendi. %1 gebenin de ablasyo plasenta tanısı aldığı belirlendi.

Exacoustos ve arkadaşlarının 12708 gebeye ultrasonografi yapmışlar 492 sinde myom tespit etmişler. %88 inde tek myom varken %12 sinde multiple myom tespit etmişler. Myomların boyutunu, sayısını, pozisyonunu, lokalizasyonu, plasenta ile olan ilişkisini ve ekojenik yapısını değerlendirmişler ve kontrol grubuyla gebelik sonuçlarını kıyaslamışlar. Myomu olan gebelerde düşük tehdi, preterm eylem, ablasyo plasenta ve pelvik ağrının istatistiksel olarak anlamlı arttığını tespit etmişler. Özellikle volümü 200 cm³ den fazla , submukozal, plasentayla süperpoze myomularda ablasyo plasenta tanısı

belirgin şekilde yüksek bulunmuş. Ultrasonografide heterojenik eko paterni, kistik alanlar ve 200 cm³ den fazla volümlü myomlar pelvik ağırlıya ilişkili bulunmuş. Myom varlığının doğum şekli, düşük tehdidi, preterm eylem, PPRROM ve fetal büyümeyi etkilemediği tespit edilmiş (200). Bizim çalışmamızda %1 gebenin ablasyo plasenta tanısı aldığı belirlendi.

Vergani ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif kohort çalışma da rutin olarak yapılan ikinci trimester ultrasonografisinde myom tespit edilmiş 183 gebeyi ve gebelik kontrollerini hastanelerinde yaptırmış 7523 gebeyi de kontrol grubu olarak almışlar. Ortalama maternal yaş myomu olanlar da 33.1 iken kontrol grubunda 29.5 bulunmuş. Nulliparite myomu olanlarda %46 iken olmayanlar da %61 olarak tespit edilmiş. Preterm eylem (<37 gebelik haftası) , PPRROM, intrauterin gelişme geriliği, ablasyo plasenta, plasenta previa, postpartum kanama, plasental rest insidansı popülasyonla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmamış. Ancak, sezaryenle doğum myomu olanlarda daha yaygın bulunulmuş (%23 vs %12) Tek ve çoklu değişkenlerin sonucunda alt segment yerleşimli ve 5 cm den büyük myomu olanlarda sezaryen ile doğum insidansının daha yüksek olduğu bulunulmuş (201). Bizim çalışmamızda doğum şekli gruplarında bireylerin myom lokalizasyonu dağılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olup korpus ile serviks lokalizasyonlu myomları olanlar arasında anlamlı fark yokken, korpus ve serviks ile korpus lokalizasyonlu myomu olanlar arasında sezaryen ile doğum anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Myom boyutundaki farklılık doğum şekline etki etmediğini bulduk.

Stout ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında da rutin olarak yapılan ikinci trimester ultrasonografisinde 72373 tekil gebeliği olan bireyin 64047 sinin gebelik izlemine yapmışlar. 2058 (%3.2) sinde myom tespit edilmiş. Doğumdaki gebelik haftası ve doğum ağırlığı myomu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak daha düşük bulunulmuş. Makat prezentasyonu, plasenta previa, sezaryen ile doğum, ablasyo plasenta, PPRROM, preterm eylem ve intrauterin gelişme geriliği riski myomu olanlarda yüksek tespit edilmiş. Myom volümü artışıyla makat prezentasyonu ve sezaryen ile doğum anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş. Myom boyutu 5 cm üzerinde olanlar ile 5 cm ve altında myom boyutu olanlar karşılaştırıldığında plasenta previa, PPRROM ve intrauterin fetal ölüm riski daha yüksek bulunmuş (202). Bizim çalışmamızda preterm eylem tanısı alanların myom boyutu gruplarına dağılımı farklılık göstermektedir . 4-7 cm ile 7-10 cm myom boyutu grupları arasında preterm eylem olanların sayısında anlamlı fark yoktur. Myom boyutu 10 cm den fazla olanlarda preterm eylem tanısı alanların oranı 4-7 cm ve 7

-10 cm olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur . Myom boyutu gruplarında plasenta previa ve PPRM riski farklılık göstermemektedir.

Coronado ve arkadaşlarının yaptığı popülasyon bazlı retrospektif çalışma da tek canlı doğumu olan, 2065 myomu olan ve 4243 myomu olmayanlar çalışmaya dahil edilmiş. Myom prevalansı % 0.37 olarak bulunmuş. Birinci trimester kanamaları, ablasyo plasenta ve PPRM myomla ilişkili bulunulmuş. Distosi, uzamış eylem, makat prezentasyonu ve sezaryen ile doğum myom varlığıyla güçlü şekilde ilişkili bulunmuş. Myomu olanlarda kontrol grubuna göre yenidoğanın 5. dakika apgar skorunun 7 nin altında olması ve düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) daha yüksek bulunmuş (203). Bizim çalışmamızda ablasyo plasenta %1 , PPRM %10, sezaryen ile doğum %66.8 sıklıkta bulundu. Bebek doğum ağırlığı ortancası 3140.0 gram (min= 1460.0; mak= 4380.0)'dır. 5. dakika apgar skoru 7 nin altında olan bebek yoktu.

Conti ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada 30 yaş üzeri primipar 450 gebe dahil edilmiş olup 236 sında myom varmış. Gebelikte kilo alımı, düşük tehdidi, preterm eylem, acil sezaryen sayısı ve postpartum hemoraji riski myomu olan grupta olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş. Hastanede yatış süreleri (3.6 vs 3.2 gün) ve bebek doğum ağırlıkları 3198 vs 3266 gram) iki grupta da benzer bulunmuş (204). Bizim çalışmamızda hastanede yatış süresi 38 saat olup, bebek doğum ağırlığı 3135 gram idi.

6. SONUÇ

Kadınların daha ileri yaşlarda gebelik planlaması, ileri yaşlarda myoma uteri insidansının artması ve son yıllarda sezaryen ile doğum oranlarının artmasıyla gebelik sırasında myoma uteriye sık rastlanmaktadır.

Myomların sayısı, boyutu, yerleşimi ve tipine göre gebeliğe etkisi ve obstetrik sonuçları ile ilişkili literatürde az çalışma olup çelişkili kanıtlar mevcut olduğundan çalışmamızı planladık.

Bizim çalışmamızda tek myomu olanlarda çok sayıda myomu olanlara göre vajinal doğumun daha yüksek sıklıkta olduğunu, myom boyutu 10 cm üzerinde olanlarda 4-7 cm ve 7-10 cm olanlara göre preterm eylem ve prezentasyon anomalisi daha sık olduğunu, myom boyutu 4-7 cm olanlarda diğer gruplara göre transfüzyon ihtiyacının daha az olduğunu bulduk. Myom yerleşimi serviks ile korpus lokalizasyonlu myomu olanlarda korpus lokalizasyonlu olanlara göre sezaryen ile doğumun daha yüksek sıklıkta olduğunu tespit ettik. Myom tipi intramural olanlarda kombine ve subserozal tipli myomu olanlara göre vajinal doğumu daha yüksek sıklıkta bulduk.

Myomların obstetrik komplikasyonları nasıl tetiklediği net olmamakla birlikte bir takım görüşler vardır. Uterusun gerilimi, obstrüksiyon, kontraksiyon paterninin etkisi, endometrial yapıdaki değişim, inflamasyon ve moleküler sinyalizasyon gibi varsayımlar öne sürülmüştür.

Myomu olan olgular gebelik, doğum ve doğum sonrası olası komplikasyonlar yönünden dikkatlice takip edilmelidir.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda myom boyutu, sayısı, lokalizasyonu ve tipinin obstetrik ve fetal sonuçlar üzerindeki etkilerinin retrospektif olarak elde edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal – Metod: Ocak 2007-Aralık 2014 tarihleri arasında Ankara Dr Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi perinataloji kliniğinde rutin antenatal takibi sırasında 4 santimetre ve üzeri myom/myomları saptanan, tekil gebeliği olan, ek hastalığı, uterin anomalisi ve fetal malformasyonu olmayan, 24 hafta ve üzeri doğum yapmış, sezaryen esnasında myomektomi yapılmamış 292 gebe alındı. Obstetrik ve fetal sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda myom sayısı 1 olanlarda vajinal doğum şekli görülme oranı myom sayısı 2 ve daha fazla olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($\chi^2= 6.922$; $p=0.009$).

Myom boyutu 10 cm den fazla olanlarda preterm eylem tanısı alanların oranı 4-7 cm ve 7-10 cm olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p= 0.005$ ve $p= 0.002$). Myom boyutu 10 cm den fazla olanlarda prezentasyon anomalisi olanların oranı 4-7 cm ($p= 0.008$) ve 7-10 cm olanlardan daha yüksektir ($p=0.045$). 4-7 cm grubunda tranfüzyon ihtiyacı olanların oranı 7-10 cm grubundan ve >10 cm grubundan düşüktür (sırasıyla, $p= 0.010$ ve $p= 0.011$). Myom yerleşimi serviks ile korpus lokalizasyonlu myomu olanlarda korpus lokalizasyonlu olanlara göre sezaryen ile doğumun daha yüksek sıklıkta olduğunu tespit ettik ($p= 0.008$). İntamural grubunda vajinal doğum oranı % 40.9, subserozal ($p= 0.002$) ve kombine ($p= 0.004$) olup myom tipi gruplarında elde edilen oranlardan daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Kadınların daha ileri yaşlarda gebelik planması, ileri yaşlarda myoma uteri insidansının artması ve son yıllarda sezaryen ile doğum oranlarının artmasıyla gebelik sırasında myoma uteriye sık rastlanmaktadır. Myomların sayısı, boyutu, yerleşimi ve tipine göre gebeliğe etkisi ve obstetrik sonuçları ile ilişkili literatürde az çalışma olup, çelişkili kanıtlar mevcuttur. Myomu olan olgular gebelik, doğum ve doğum sonrası olası komplikasyonlar yönünden dikkatlice takip edilmelidir.

ABSTRACT

Objective: We aimed to determine the effects of fibroid size, number, location and type on obstetric and fetal outcomes retrospectively.

Materials and Method: 292 patients who delivered at or beyond 24 weeks with singleton pregnancies, did not perform myomectomy during cesarean delivery without comorbidities, uterine anomalies and fetal malformations and who were detected to have fibroids equal or bigger than 4 cm were included in the study. These patients were examined in Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital in Ankara between January 2007 through December 2014 in the perinatology unit as part of routine antenatal follow-up. Obstetric and fetal outcomes were recorded.

Results: Vaginal delivery rate was significantly higher in patients with a single fibroid when compared to patients with 2 or more fibroids ($\chi^2 = 6.922$; $p=0.009$). Diagnosis of preterm labour was significantly higher in patients with fibroid size larger than 10 cm when compared to patients with fibroid size between 4-7 cm and those between 7-10 cm ($p=0.005$ and $p=0.002$, respectively). Presentation anomaly rate was significantly higher in patients with fibroid size bigger than 10 cm when compared to patients with fibroid size between 4 - 7 cm ($p=0.008$) and those between 7-10 cm ($p=0.045$). Transfusion rate was lower in the group with fibroid size between 4 - 7 cm when compared to the groups with sizes 7 -10 cm and larger than 10 cm ($p=0.010$ and $p=0.011$, respectively). Cesarean delivery rate was higher in patients with fibroids localized to the cervix and corpus in comparison to those localized to the corpus ($p=0.008$). Vaginal delivery rate (40.9%) was higher in patients with intramural fibroids when compared to subserous ($p=0.002$) and combined ($p=0.004$) fibroids.

Conclusion: The prevalence of fibroids during pregnancy is increasing due to women planning pregnancy later in older ages, the increasing incidence of fibroids with age and rise of cesarean delivery rates in recent years. There are few studies and conflicting reports on the impact of the number, size, location and type of fibroids on obstetric outcomes. Patients with fibroids should be placed on close surveillance for possible complications during pregnancy, delivery and postpartum.

KAYNAKLAR

1. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1 Pt 1):14-8.
2. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-7.
3. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1212-6.
4. Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006;107:376-82
5. Winer-Muram HT, Muram D, Gillieson MS. Uterin myomas in pregnancy. *J Can Assoc Radiol* 1984;35:168-70
6. Strobelt N, Ghidini A, Cavallone M, Pensabene I, Ceruti P, Vergani P. Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1994;13(5):399.
7. Lauglin S, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalance of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy; an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol* 2006;107:376-82
8. Aharoni A, Reiter A, Golan D, et al. Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95: 510-513.
9. Rosati P, Exacoustòs C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. *J Ultrasound Med.* 1992;11: 511-515.
10. Lev-Toaff AS, Coleman BG, Arger PH, et al. Leiomyomas in pregnancy: sonographic study. *Radiology.* 1987;164:375-380.
11. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:357-66.
12. Rock AJ, Jones WH (eds). *Te Linde's Operative Gynecology* 9th ed. Chap 30. Philadelphia: Wiliams & Wilkins Lippincott 2003; 753-98
13. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *American journal of clinical pathology.* 1990 Oct;94(4):435-8. PubMed PMID: 2220671.

14. Marshall LM, Spiegelman D, Barbier RL, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet and Gynecol* 1997; 90: 967-73
15. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta obstet Gynecol Scand* 2000; 79 (3): 202-7
16. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, Group FMDW. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertility and sterility*. 2011 Jun;95(7):2204-8, 8 e1-3. PubMed PMID: 21496802.
17. Parazzini F, Di Martino M, Candiani M, Viganò P. Dietary components and uterine leiomyomas: a review of published data. *Nutrition and cancer*. 2015;67(4):569-79. PubMed PMID: 25826470.
18. Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, Kimura T, Nobunaga T, Kanai T. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *Gynecol Obstet Invest*. 1995; 40: 204-8.
19. Rock AJ, Jones WH (eds). *Te Linde's Operative Gynecology* 9th ed. Chap 30. Philadelphia: Williams & Wilkins Lippincott 2003; 753-98
20. Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2 (5): 663-72
21. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 14-18
22. 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
23. Matsuo H, Kurachi O, Shimomura Y. Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma. *Oncology*. 1999; 57: 49-58.
24. Kawaguchi K, Fujj S, Konishi I. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160: 637-41.
25. Laminen I., Rantala H., Helin M. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 1992; 34: 111-4.

26. Cramer SF, Robertson AL, Ziats NP. Growth potential of human uterine leiomyomas: some in vitro observations and their implications. *Obstet Gynecol.* 1985; 66: 36-41.
27. Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2192-8.
28. Upadhyaya NB, Doody MC, Googe PB. Histopathological changes in leiomyomata treated with leuprolide acetate. *Fertil Steril.* 1990; 54: 8114.
29. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol.* 1985; 21: 32-41.
30. Goodman AL. Progesterone therapy in uterine fibromyoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1946; 6: 402-8.
31. Segaloff A, Weed JC, Sternberg WH. The progesterone therapy of human uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1949; 9: 1273-91.
32. Sporn MB, Todaro GJ. Autocrine secretion and malignant transformation of cells. *N Engl J Med.* 1980; 303: 878-80.
33. Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod.* 1997; 327-45.
34. Fujita M. Histological and biochemical studies on collagen in human uterine leiomyomas. *Hokkaido Igaku Zasshi.* 1985; 60: 602-15.
35. Stewart EA, Friedman AJ, Peck K. Relative overexpression of collagen type 1 and collagen type 3 messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 900-6.
36. Wolanska M, Sobolewski K, Drozdewicz M. Extracellular matrix components in uterine leiomyoma and their alteration during the tumour growth. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 189: 145-52.
37. Hayakawa T, Yamashita K, Ohuchi E. Cell-growth promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2). *J Cell Sci* 1994; 107: 2373-79.
38. Dou Q, Tarnuzzer RW, Williams RS. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in leiomyomata: a mechanism for gonadotrophin releasing hormone agonist-induced tumor regression. *Mol Hum Reprod.* 1997; 3: 100514.

39. Ma C, Chegini N. Regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors in human myometrial smooth muscle cells by TGF- β 1. *Mol Hum Reprod*. 1999; 5: 950-4.
40. Palmer SS, Haynes-Johnson D, Diehl T. Increased expression of stromelysin 3 mRNA in leiomyomas (uterine fibroids) compared with myometrium. *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5: 203-9.
41. Inagaki N, Ung L, Otani T. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 197-203.
42. Ignatz RA, Massague J. Transforming growth factor- β stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem*. 1986; 261: 433745.
43. Chegini N, Zhao Y, Williams RS. Human uterine tissue throughout the menstrual cycle expresses transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), TGF- β 2, TGF- β 3, and TGF- β type 2 receptor messenger ribonucleic acid and protein and contains [125I]TGF- β 1-binding sites. *Endocrinology* . 1994; 135: 439-49.
44. Arici A, Sozen I, Olive D. Modulation of transforming growth factor- β 3 (TGF- β 3) expression in myometrium and leiomyoma. AFS (American Fertility Society) Annual Meeting Program 1994:S31-S32.
45. Arici A, Sozen I. Transforming growth factor- β 3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000; 73: 1006-11.
46. Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle– dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor beta 1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: 76-83.
47. Lee BS, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF-beta 3. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 913-20.
48. Dixon D, He H, Haseman JK. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 795-802.

49. Harrison-Woolrych ML, Stephen D, CharnockJones DS. Quantification of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor in human myometrium and leiomyomata using reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 1179-84.
50. Shushan A, Rojansky N, Laufer N. The AG1478 tyrosine kinase inhibitor is an effective suppressor of leiomyoma cell growth. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1957-67.
51. Barbarisi A, Petillo O, Di Lieto A. 17-beta estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *J Cell Physiol* 2001; 186: 414-24.
52. Yamada T, Nakago S, Kurachi O. Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-1 expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod.* 2004; 19: 8-15.
53. Vollenhoven BJ, Herrington AC, Healy DL. Messenger ribonucleic acid expression of the insulin-like growth factors and their binding proteins in uterine fibroids and myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1106-10.
54. Di Lieto A, De Falco M, Staibano S. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on uterine volume and vasculature and on the immunohistochemical expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) in uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2003; 22: 353-8.
55. Weir EC, Goad DI, Daifotis AG. Relative overexpression of the parathyroid hormone-related peptide gene in human leiomyomas. *Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 784-9.
56. Austin DJ, Nowak RA, Stewart EA. Onapristone suppresses prolactin production in explant cultures of leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest.* 1999; 47: 268-71.
57. Wang J, Ohara N, Takekida S. Comparative effects of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor on the growth of cultured human uterine leiomyoma cells and myometrial cells. *Hum Reprod.* 2005; 20: 1456-65.
58. Sozen I, Senturk LM, Arici A. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on monocyte chemoattractant protein-1 production and macrophage infiltration in leiomyomatous uterus. *Fertil Steril.* 2001; 76: 792-6.
59. Robin P, Chouayekh S, Bole-Feysot C. Contribution of phospholipase D in endothelin-1-mediated extracellular signal-regulated kinase activation and proliferation in rat uterine leiomyoma cells. *Biol Reprod.* 2005; 72: 69-77.

60. Gentry CC, Okolo SO, Fong LF. Quantification of vascular endothelial growth factor-A in leiomyomas and adjacent myometrium. *Clin Sci*. 2001; 101: 691-5.
61. Horiuchi A, Nikaido T, Yoshizawa T. HCG promotes proliferation of uterine leiomyomal cells more strongly than that of myometrial smooth muscle cells in vitro. *Mol Hum Reprod*. 2000; 6: 523-8.
62. Senturk LM, Sozen I, Gutierrez L. Interleukin-8 production and interleukin-8 receptor expression in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 559-66.
63. Tsai SJ, Lin SJ, Cheng YM. Expression and functional analysis of pituitary tumor transforming growth factor-1 in uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 3715-23.
64. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53
65. 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: 1085-91
66. 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
67. Enmark E, Gustafsson J-Å. Oestrogen receptors- an overview. *J Int Med* 1999; 246: 13338
68. 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: 542-51
69. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod* 2004; 10 (3): 207-20
70. 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: 637-41
71. 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

72. 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: 815-22
73. 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: 2844-50
74. 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: 359-63
75. 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; 19:126-31
76. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003 Jan;188(1):100-7. PubMed PMID: 12548202.
77. Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, Henderson KD, Largent J, Neuhausen S, et al. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertility and sterility*. 2009 Oct;92(4):1436-46. PubMed PMID: 19019355. Pubmed Central PMCID: 2765807.
78. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstetrics and gynecology*. 1997 Dec;90(6):967-73. PubMed PMID: 9397113.
79. Huyck KL, Panhuysen CI, Cuenco KT, Zhang J, Goldhammer H, Jones ES, et al. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008 Feb;198(2):168 e1-9. PubMed PMID: 18226615. Pubmed Central PMCID: 2265083.

80. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med.* 1996 Jul;41(7):483-90. PubMed PMID: 8829060.
81. Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB. Hysterectomy in the United States, 1988-1990. *Obstetrics and gynecology.* 1994 Apr;83(4):549-55. PubMed PMID: 8134065.
82. Eggert SL, Huyck KL, Somasundaram P, Kavalla R, Stewart EA, Lu AT, et al. Genome-wide linkage and association analyses implicate FASN in predisposition to Uterine Leiomyomata. *American journal of human genetics.* 2012 Oct 5;91(4):621-8. PubMed PMID: 23040493. Pubmed Central PMCID: 3484658.
83. Dragomir AD, Schroeder JC, Connolly A, Kupper LL, Hill MC, Olshan AF, et al. Potential risk factors associated with subtypes of uterine leiomyomata. *Reproductive sciences.* 2010 Nov;17(11):1029-35. PubMed PMID: 20693498.
84. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *American journal of epidemiology.* 2004 Jan 15;159(2):113-23. PubMed PMID: 14718211. Pubmed Central PMCID: 1847588.
85. Baird DD, Newbold R. Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure is associated with uterine leiomyoma development. *Reproductive toxicology.* 2005 May-Jun;20(1):81-4. PubMed PMID: 15808789.
86. Hodge JC, K TC, Huyck KL, Somasundaram P, Panhuysen CI, Stewart EA, et al. Uterine leiomyomata and decreased height: a common HMGA2 predisposition allele. *Human genetics.* 2009 Apr;125(3):257-63. PubMed PMID: 19132395. Pubmed Central PMCID: 2839499.
87. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *British medical journal.* 1986 Aug 9;293(6543):359-62. PubMed PMID: 3730804. Pubmed Central PMCID: 1341047
88. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertility and sterility.* 1998 Sep;70(3):432-9. PubMed PMID: 9757871.

89. Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology*. 2003 Mar;14(2):247-50. PubMed PMID: 12606893.
90. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, Olshan AF, Fielding JR, Hartmann KE, et al. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertility and sterility*. 2010 Nov;94(6):2421-3. PubMed PMID: 20451187. Pubmed Central PMCID: 2927730.
91. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999 Aug;106(8):857-60. PubMed PMID: 10453838.
92. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case--control study. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1996 Sep;103(9):909-14. PubMed PMID: 8813312.
93. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2004 Oct;24(7):798-800. PubMed PMID: 15763792.
94. Laughlin SK, Hartmann KE, Baird DD. Postpartum factors and natural fibroid regression. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011 Jun;204(6):496 e1-6. PubMed PMID: 21492823. Pubmed Central PMCID: 3136622.
95. Frankel T, Benjamin F. Rapid enlargement of a uterine fibroid after clomiphene therapy. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth*. 1973 Aug;80(8):764. PubMed PMID: 4725959.
96. Felmingham JE, Corcoran R. Letter: Rapid enlargement of a uterine fibroid after clomiphene therapy. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1975 May;82(5):431-2. PubMed PMID: 1137711.
97. Stewart E, Friedman A. Steroidal treatment of myomas: preoperative and long term medical therapy. *Semin Reprod Endocrinol*. 1992;10:344.
98. Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Body fat distribution and uterine leiomyomas. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 1998 Aug;8(3):176-80. PubMed PMID: 9782674.
99. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Spiegelman D, Wise LA, Missmer SA. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):758-63. PubMed PMID: 17917603.

100. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstetrics and gynecology*. 1999 Sep;94(3):395-8. PubMed PMID: 10472866.
101. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Boggs DA, Rosenberg L. Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. *The American journal of clinical nutrition*. 2011 Dec;94(6):1620-31. PubMed PMID: 22071705. Pubmed Central PMCID: 3252555.
102. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Rosenberg L. A prospective study of dairy intake and risk of uterine leiomyomata. *American journal of epidemiology*. 2010 Jan 15;171(2):221-32. PubMed PMID: 19955473. Pubmed Central PMCID: 2800240.
103. Terry KL, Missmer SA, Hankinson SE, Willett WC, De Vivo I. Lycopene and other carotenoid intake in relation to risk of uterine leiomyomata. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008 Jan;198(1):37 e1-8. PubMed PMID: 17981250. Pubmed Central PMCID: 2390902.
104. Radin RG, Palmer JR, Rosenberg L, Kumanyika SK, Wise LA. Dietary glycemic index and load in relation to risk of uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2010 May;91(5):1281-8. PubMed PMID: 20200259. Pubmed Central PMCID: 2854903.
105. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biology of reproduction*. 2012 Apr;86(4):116. PubMed PMID: 22302692. Pubmed Central PMCID: 3338660.
106. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin d and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 2013 May;24(3):447-53. PubMed PMID: 23493030.
107. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. *Human reproduction*. 2004 Aug;19(8):1746-54. PubMed PMID: 15218005. Pubmed Central PMCID: 1876785.
108. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Rabaiotti M, Luchini L, Villa A, et al. Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study. *J Reprod Med*. 1996 May;41(5):316-20. PubMed PMID: 8725755.

109. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *British medical journal*. 1986 Aug 9;293(6543):359-62. PubMed PMID: 3730804. Pubmed Central PMCID: 1341047.
110. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *American journal of epidemiology*. 2001 Jan 1;153(1):11-9. PubMed PMID: 11159140.
111. Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA. Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999-2004. *Environmental health perspectives*. 2010 Jun;118(6):825-32. PubMed PMID: 20185384. Pubmed Central PMCID: 2898860.
112. Baird D, Wise LA. Childhood abuse and fibroids. *Epidemiology*. 2011 Jan;22(1):15-7. PubMed PMID: 21150350. Pubmed Central PMCID: 4137864.
113. Wise LA, Palmer JR, Rosenberg L. Lifetime abuse victimization and risk of uterine leiomyomata in black women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013 Apr;208(4):272 e1- e13. PubMed PMID: 23295977. Pubmed Central PMCID: 3610767.
114. Wise LA, Palmer JR, Cozier YC, Hunt MO, Stewart EA, Rosenberg L. Perceived racial discrimination and risk of uterine leiomyomata. *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):747-57. PubMed PMID: 17917606. Pubmed Central PMCID: 2150737.
115. Moore KR, Smith JS, Laughlin-Tommaso SK, Baird DD. Cervical neoplasia-related factors and decreased prevalence of uterine fibroids among a cohort of African American women. *Fertility and sterility*. 2014 Jan;101(1):208-14. PubMed PMID: 24268705. Pubmed Central PMCID: 3880401.
116. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Seminars in reproductive medicine*. 2010 May;28(3):204-17. PubMed PMID: 20414843.
117. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *The New England journal of medicine*. 2015 Apr 23;372(17):1646-55. PubMed PMID: 25901428.
118. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013 Oct;209(4):319 e1- e20. PubMed PMID: 23891629. Pubmed Central PMCID: 4167669.

119. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M, Writing Group for this Menstrual Agreement P. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertility and sterility*. 2007 Mar;87(3):466-76. PubMed PMID: 17362717.
120. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Human reproduction update*. 1996 Jul-Aug;2(4):295-306. PubMed PMID: 9080227.
121. Buttram VC, Jr., Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertility and sterility*. 1981 Oct;36(4):433-45. PubMed PMID: 7026295.
122. Puri K, Famuyide AO, Erwin PJ, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014 Jan;210(1):38 e1-7. PubMed PMID: 24080304. Pubmed Central PMCID: 4142474.
123. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertility and sterility*. 2003 Dec;80(6):1488-94. PubMed PMID: 14667888.
124. Laughlin SK, Stewart EA. Uterine leiomyomas: individualizing the approach to a heterogeneous condition. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Feb;117(2 Pt 1):396-403. PubMed PMID: 21252757. Pubmed Central PMCID: 3150866.
125. Mollica, G, Pittini, L, Minganti, E, et al. Elective uterine myomectomy in pregnant women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996; 23:168.
126. Moore, AR, Rogers, FM, Dietrick, D, Smith, S. Extrapulmonary tuberculosis in pregnancy masquerading as a degenerating leiomyoma. *Obstet Gynecol* 2008; 111:550.
127. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2006; 86:S194.
128. Buttram, VC Jr, Reiter, RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36:433.
129. Klatsky, PC. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:357.
130. Pritts, EA, Parker, WH, Olive, DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2008;
131. Donnez, J, Jadoul, P. What are the implications of myomas on fertility?: A need for a debate?. *Hum Reprod* 2002; 17:1424.

132. 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
133. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstetrics and gynecology international*. 2013;2013:173184. PubMed PMID: 24163697. Pubmed Central PMCID: 3791844.
134. Yoshida M, Koshiyama M, Fujii H, Konishi M. Erythrocytosis and a fibroid. *Lancet*. 1999 Jul 17;354(9174):216. PubMed PMID: 10421304.
135. Cordiano V. Complete remission of hyperprolactinemia and erythrocytosis after hysterectomy for a uterine fibroid in a woman with a previous diagnosis of prolactin-secreting pituitary microadenoma. *Annals of hematology*. 2005 Mar;84(3):200-2. PubMed PMID: 15599545.
136. American College of Obstetricians and Gynecologists. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *ACOG practice bulletin 16*. ACOG 2000; Washington, DC.
137. Cohen, LS, Valle, RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertil Steril* 2000; 73:197.
138. Dueholm, M, Lundorf, E, Hansen, ES, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:409.
139. Omary RA, Vasireddy S, Chrisman HB, Ryu RK, Pereles FS, Carr JC, et al. The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2002 Nov;13(11):1149-53. PubMed PMID: 12427815.
140. Omary RA, Vasireddy S, Chrisman HB, Ryu RK, Pereles FS, Carr JC, et al. The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2002 Nov;13(11):1149-53. PubMed PMID: 12427815.
141. Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstetrics and gynecology*. 1995 Jan;85(1):42-7. PubMed PMID: 7800322.

142. Li X, Liu X, Guo SW. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014 Feb;40(2):485-94. PubMed PMID: 24148010.
143. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertility and sterility*. 2010 Sep;94(4):1223-8. PubMed PMID: 19643403. Pubmed Central PMCID: 3150965.
144. Brucker SY, Huebner M, Wallwiener M, Stewart EA, Ebersoll S, Schoenfish B, et al. Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study. *Fertility and sterility*. 2014 Jan;101(1):237-41 e1. PubMed PMID: 24188881.
145. Ip PP, Tse KY, Tam KF. Uterine smooth muscle tumors other than the ordinary leiomyomas and leiomyosarcomas: a review of selected variants with emphasis on recent advances and unusual morphology that may cause concern for malignancy. *Advances in anatomic pathology*. 2010 Mar;17(2):91-112. PubMed PMID: 20179432.
146. Toledo G, Oliva E. Smooth muscle tumors of the uterus: a practical approach. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Apr;132(4):595-605. PubMed PMID: 18384211.
147. Sangoi AR, McKenney JK, Schwartz EJ, Rouse RV, Longacre TA. Adenomatoid tumors of the female and male genital tracts: a clinicopathological and immunohistochemical study of 44 cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009 Sep;22(9):1228-35. PubMed PMID: 19543245.
148. Agbata AI, Kovi J. Adenomatoid tumor of the uterus. Report of two cases. *Journal of the National Medical Association*. 1975 Nov;67(6):447-9. PubMed PMID: 1195427. Pubmed Central PMCID: 2609450.
149. Nogales FF, Isaac MA, Hardisson D, Bosincu L, Palacios J, Ordi J, et al. Adenomatoid tumors of the uterus: an analysis of 60 cases. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2002 Jan;21(1):34-40. PubMed PMID: 11781521.
150. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecologic oncology*. 2004 Apr;93(1):204-8. PubMed PMID: 15047237.

151. Quade BJ, Wang TY, Sornberger K, Dal Cin P, Mutter GL, Morton CC. Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling. *Genes, chromosomes & cancer*. 2004 Jun;40(2):97-108. PubMed PMID: 15101043.
152. Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecologic oncology*. 2015 Jun;137(3):581-8. PubMed PMID: 25805398.
153. Bansal N, Herzog TJ, Burke W, Cohen CJ, Wright JD. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecologic oncology*. 2008 Jul;110(1):43-8. PubMed PMID: 18445505.
154. Teo SY, Babagbemi KT, Peters HE, Morteale KJ. Primary malignant mixed mullerian tumor of the uterus: findings on sonography, CT, and gadolinium-enhanced MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2008 Jul;191(1):278-83. PubMed PMID: 18562759.
155. Ho KC, Lai CH, Wu TI, Ng KK, Yen TC, Lin G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in uterine carcinosarcoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008 Mar;35(3):484-92. PubMed PMID: 17952435.
156. Eltabbakh GH, Gupta MK, Belinson JL, Kennedy AW, Webster K, Paraiso MF. Comparison between Centcor CA 125 and CA 125 II assays. *European journal of gynaecological oncology*. 1996;17(6):504-6. PubMed PMID: 8971528.
157. Harlow, BL, Weiss, NS, Lofton, S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:399.
158. Wysowski, DK, Honig, SF, Beitz, J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002; 346:1832.
159. Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan KN, George S, Ramaiya NH. Uterine sarcomas: then and now. *AJR American journal of roentgenology*. 2012 Jul;199(1):213-23. PubMed PMID: 22733915.
160. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstetrics and gynecology*. 2002 Jul;100(1):3-7. PubMed PMID: 12100797.
161. Baird DD, Garrett TA, Laughlin SK, Davis B, Semelka RC, Peddada SD. Short-term change in growth of uterine leiomyoma: tumor growth spurts. *Fertility and sterility*. 2011 Jan;95(1):242-6. PubMed PMID: 21168581. Pubmed Central PMCID: 4137966.

162. Cramer SF, Marchetti C, Freedman J, Padela A. Relationship of myoma cell size and menopausal status in small uterine leiomyomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Oct;124(10):1448-53. PubMed PMID: 11035573.
163. Weston GC, Cattrall F, Lederman F, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Differences between the pre-menopausal and post-menopausal uterine fibroid vasculature. *Maturitas*. 2005 Aug 16;51(4):343-8. PubMed PMID: 16039406.
164. DeWaay, DJ, Syrop, CH, Nygaard, IE, Davis, WA. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 100:3.
165. Ross, RK, Pike, MC, Vessey, MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives [published erratum appears in *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Oct 18; 293(6553):1027]. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:359.
166. Wise, LA, Palmer, JR, Harlow, BL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2004; 159:113.
167. Chiaffarino, F, Parazzini, F, La Vecchia, C, et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:857.
168. Parazzini, F, Negri, E, La Vecchia, C, et al. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 1992; 79:430.
169. Lumbiganon, P, Rugsao, S, Phandhu-fung, S, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case--control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:909.
170. Akkad, AA, Habiba, MA, Ismail, N, et al. Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: the importance of intrauterine structural abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 86:330.
171. Sener, AB, Seckin, NC, Ozmen, S, et al. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996; 65:354.
172. Polatti, F, Viazzo, F, Colleoni, R, Nappi, RE. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas* 2000; 37:27.
173. Palomba, S, Sena, T, Noia, R, et al. Transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women with uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2001; 98:1053.
174. Ang, WC, Farrell, E, Vollenhoven, B. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric* 2001; 4:284.

175. Yang, C, Lee, J, Hsu, S, et al. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women-a 3-year study. *Maturitas* 2002; 43:35
176. Katz VL, Dotters DJ, Droegemueller W. Complications of uterine leiomyomas in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1989;73: 593-596.
177. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160: 1212-1216.
178. 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
179. National Evidence-Based Clinical Guidelines. The management of menorrhagia in Secondary Care. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists, London
180. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001;357 (9252):293-8
181. Burton CA, Grimes DA, March CM. Surgical management of leiomyomata during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1989;74: 707-709
182. Cooper NP, Okolo S. Fibroids in pregnancy common but poorly understood. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60: 132-138.
183. De Carolis S, Fatigante G, Ferrazzani S, et al. Uterine myomectomy in pregnant women. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16: 116-119.
184. Exacoustòs C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993;82:97-101.
185. Wittich AC, Salminen ER, Yancey MK, Markenson GR. Myomectomy during early pregnancy. *Mil Med.* 2000;165: 162-164.
186. Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod.* 1999;14:1735-1740.
187. Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2005;83:1473-1479.
188. Glavind K, Palvio DH, Lauritsen JG. Uterine myoma in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69: 617-619.
189. Celik C, Acar A, Çiçek N, et al. Can myomectomy be performed during pregnancy? *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53: 79-83
190. Hasan F, Arumugam K, Sivanesaratnam V. Uterine leiomyomata in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991;34: 45-48.

191. Brown D, Fletcher HM, Myrie MO, Reid M. Caesarean myomectomy—a safe procedure. A retrospective case controlled study. *J Obstet Gynaecol.* 1999;19: 139-141
192. Kwawukume EY. Caesarean myomectomy. *Afr J Reprod Health.* 2002;6: 38-43.
193. Ehigiegba AE, Ande AB, Ojobo SI. Myomectomy during cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75:21-25.
194. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981;36: 433-445
195. Liu WM, Wang PH, Tang WL, et al. Uterine artery ligation for treatment of pregnant women with uterine leiomyomas who are undergoing cesarean section. *Fertil Steril.* 2006;86: 423-428
196. Goldberg J, Pereira L, Berghella V, et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191: 18-21.
197. Shavell IV, Thakur M, Anjali S, et al. Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2012;97: 0015-0282
198. Lam S-J, Best S, Kumar S. The impact of fibroid characteristics on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:395.e1-5
199. Sheiner, Eyal; Bashiri, Ashere; Levy, Amalia; et al. Obstetric characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas. *J Reprod Med.* 2004 Mar;49(3):182-6.
200. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993 Jul;82(1):97-101.
201. Patrizia Vergani, Alessandro Ghidini, Nicola Strobelt et al. Do Uterine Leiomyomas Influence Pregnancy Outcome? *American Journal of Perinatology* 11(5):356-8 · September 1994.
202. Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS et al. Leiomyomas at routine second trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. *Obstetrics & Gynecology:* Nov 2010 - Volume 116, No. 5.
203. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in Pregnancy, Labor, and Delivery with Uterine Leiomyomas: A Population-Based Study. *Obstetrics & Gynecology:* May 2000 - Volume 5 - p 764-769.

204. Conti N, Tosti C, Pinzauti S et al. Uterine fibroids affect pregnancy outcome in woman over 30 year old: role of other risk factors. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*,2013; 26(6):584-587.
205. Okizuka H, Sugimura K, Takemori M, Obayashi C, Kitao M, Ishida T. MR detection of degenerating uterine leiomyomas. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17(5):760-6.
206. Murase E, Siegelman ES, Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics* 1999;19(5):1179-97. 5.

