



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

**ENDOMETRİYAL POLİP VE MİYOMA UTERİNİN
ENDOMETRİYUMDA FERTİLİTE İLE İLİŞKİLİ GENLERE
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gürkan ÖZBEY

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Abdullah KARAER**

MALATYA-2021



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

**ENDOMETRİYAL POLİP VE MİYOMA UTERİNİN
ENDOMETRİYUMDA FERTİLİTE İLE İLİŞKİLİ GENLERE
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gürkan ÖZBEY
ORCID ID: 0000-0001-7961-0087**

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Abdullah KARAER**

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Uterus Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi	5
2.1.1. Embriyoloji.....	5
2.1.2. Anatomi	5
2.1.3. Histoloji	7
2.2. Menstrüel Siklus Fizyolojisi	7
2.3. Endometriyal Polip.....	8
2.3.1. İnsidans ve Prevalans	8
2.3.2. Etiyopatogenez	9
2.3.3. Tanı.....	10
2.3.4. Klinik.....	11
2.4. Miyoma Uteri	11
2.4.1. İnsidans-Prevalans	11
2.4.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	12
2.4.3. Patoloji.....	17
2.4.4. Sınıflandırma	17
2.4.5. Tanı.....	20
2.4.6. Ayırıcı tanı.....	21
2.4.7. Klinik	21
2.4.7.1. Anormal Uterin Kanama.....	22
2.4.7.2. Pelvik Bası Hissi	23
2.4.7.3. Ağrı	24
2.4.7.4. Gebelikle İlişkili Komplikasyonlar.....	24
2.4.7.5. İnfertilite	25

2.4.7.6. Diğer Semptomlar	27
2.5. Homeobox A10 (Hoxa-10) Geni.....	27
2.6. Prokinetisin 1-2 Gen Ailesi.....	30
2.6.1. Prokinetisin Reseptör 1-2.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Alınan İzinler	34
3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Özellikleri ve Klinik Değerlendirmesi.....	34
3.3. cDNA Sentez Protokolü	35
3.4 Gerçek Zamanlı PZR Protokolü (RT-PCR)	36
3.5. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Demografik Bulgular	37
5. TARTIŞMA	41
5.1. Endometriyal Polip - İnfertilite İlişkisi	41
5.2. Miyoma Uteri İnfertilite İlişkisi	42
5.3. HOXA-10 - İnfertilite İlişkisi	44
5.4. Prokinetisin 1-2 - İnfertilite İlişkisi.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR	53
EKLER.....	79
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	79

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda eğitim ve öğretimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağını bulduğum tez yazımda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyip, her konuda destek olan, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Abdullah KARAER'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince ve cerrahi nosyonu kazanmamızda üzerimizde büyük emeği olan, örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Ercan YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasımda emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Görkem TUNCAY'a, Dr. Öğretim Üyesi Ebru İNCİ COŞKUN'a, Dr. Öğretim Üyesi Senem ARDA DÜZ'e, Dr. Öğretim Üyesi Erdinç SARIDOĞAN'a perinatoloji alanında bana çok büyük katkısı olan, eğitimim süresince sabırla desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Rauf MELEKOĞLU'na, ürojinekoloji alanında beceri geliştirmemde büyük katkısı olan değerli hocam Doç. Dr. Işıl KÖLELİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı destekleyen İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Koordinasyon Birimine, İstatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevli'lerinden Zeynep TUNÇ' a teşekkürlerimi sunarım. Değerli iş arkadaşlarım doğumhane, servis, poliklinik ve ameliyathanede görevli tüm hemşirelerimize, personellerimize, sekreterlerimize ve ameliyathanemizin olmazsa olmazı, temel taşı olan İrfan ÇATALKAYA'ya teşekkürlerimi sunarım. Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, maddi ve manevi fedakarlıklarını esirgemeyip her zaman destekleyen, şu an aramızda olmayan anneme ve babama ve tüm kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Endometriyal Polip ve Miyoma Uterinin Endometriyumda Fertilité ile İlişkili Genlere Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, endometriyal polip ve miyoma uteri tanısı alan hastalardan alınan endometriyum dokusunda infertilite ile ilişkili genlerin (HOXA10 ve prokinetisin gen ailesi) ekspresyon düzeylerini, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak ve bu genlerin fertilité üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya endometriyal polip tanısı alan 15 ve miyoma uteri tanısı alan 21 olmak üzere toplam 36 hasta ve 23 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Hastalar transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundan endometriyal doku örnekleri menstrüel siklusun 19-21. günleri arasında alındı. Reseptivite markerları olan PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2 ve HOXA10 genlerinin ekspresyon düzeyleri RT-PCR ile analiz edildi.

Bulgular: Endometriyal polip tanısı alan hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında endometriyal polip tanısı alan hastaların endometriyum dokusunda PROKR1 ekspresyonunun istatistiksel anlamlı seviyede artışı gözlemlendi. Her iki grup arasında incelenen diğer genlerin ekspresyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Miyoma uteri tanısı alan hastalarda ise kontrol grubuna göre endometriyal PROKR1 seviyesinde istatistiksel anlamlı bir artışın, buna karşın PROK1, PROKR2, HOXA10 gen ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu saptandı. PROK2 gen ekspresyon düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuçlar: Miyoma uteri ve endometriyal polip hastalarının endometriyumunda HOXA10 ve prokinetisin gen ailesi ekspresyonundaki değişiklikler, bu hastalıkların infertilite ile olası ilişkilerinin bazı yönlerini açıklayabilir.

Anahtar Kelimeler: Miyoma uteri, endometriyal polip, infertilite, gen ekspresyonu, HOXA-10, prokinetisin1, prokinetisin2, prokinetisin reseptör 1, prokinetisin reseptör 2.

ABSTRACT

The Effect of Endometrial Polyp and Myoma Uteri on Fertility-Related Genes in the Endometrium

Aim: The aim of this study was to compare the expression levels of infertility related genes (HOXA10 and prokineticin gene family) in endometrial tissue taken from patients with endometrial polyp and myoma uteri and from healthy controls.

Material and Method: A total of 36 patients, including 15 women with endometrial polyp and 21 women with myoma uteri, and 23 healthy controls were enrolled in the study. All patients were evaluated by transvaginal ultrasonography. Endometrial tissue samples were taken from the patient and control groups between the 19th and 21st days of the menstrual cycle. Expression levels of the receptivity markers PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2 and HOXA10 genes were determined by RT-PCR.

Results: When the patients diagnosed with endometrial polyp and the healthy controls were compared, it was observed statistically significantly that the expression of PROKR1 increased in endometrium tissue of patients with endometrial polyp. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of expression levels of other genes studied. In patients diagnosed with myoma uteri, gene expression levels of endometrial PROKR1 was statistically significant increased and gene expression levels of PROK1, PROKR2, HOXA10 were found to be statistically significantly decreased compared to the controls. No difference was determined between the two groups in terms of PROK2 gene expression levels. **Conclusions:** Changes in the endometrial expression of the HOXA10 and prokineticin gene family in patients with myoma uteri and endometrial polyps may explain some aspects of infertility in these patients.

Keywords: Myoma uteri, endometrial polyp, infertility, gene expression, HOXA-10, prokineticin 1, prokineticin 2, prokineticin receptor 1, prokineticin receptor 2.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTB	: Aktin Beta
Ant-C	: Antennapedia Kompleks
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
Bv8	: Bombia variegata 8
Bx-C	: Bithorax
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EG-VEGF	: Endokrin Bezi Kaynaklı Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
EP	: Endometriyal Polip
EPDCs	: Epikardiyal Kaynaklı Progenitor Hücreler
Erα	: Östrojen Reseptör α
ERβ	: Östrojen Reseptör β
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GPCR	: G proteinine bağlı reseptörler
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HBGF	: Heparin Bağlayıcı Büyüme Faktörü
HD	: Homeodomain
HFGS	: El Ayak Genital Sendromu
HIF-1	: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1
HOXA-10	: Homeobox A10
HSG	: Histerosalpingografi
IGF	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-1β	: İnterlökin 1 β
IUI	: İntrauterin İnseminasyon

IVF	: İn-Vitro Fertilizasyon
LIF	: Lösemi İnhibitör Faktör
MAPK	: Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PBX	: Pre-B-cell leukemia transcription factor
P/C	: Probe Küretaj
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGI2	: Prostaglandin
PR-A	: Progesteron Reseptör-A
PR-B	: Progesteron Reseptör-B
PROK	: Prokinetisin
PROKR	: Prokinetisin Reseptör
RIF	: Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı
TGK	: Tekrarlayan Gebelik Kaybı
RNA	: Ribonükleik Asit
RTPCR	: Real Time Reverse-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SİS	: Saline infüzyonu sonografi
SRY	: Y Kromozomunun Cinsiyet Belirleyen Bölgesi (Sex Determining Region of the Y Chromosome)
TDF	: Testis Belirleyici Faktör (Testis Determining Factor)
TGF-α	: Transforming Büyüme Faktörü alfa
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TXA2	: Tromboksan A2
TXB2	: Tromboksan B2
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Uterus anatomisi.....	7
Şekil 2.2. Miyoma uteri etiopatogenezinde rol oynayan faktörlerin şematik gösterimi.....	16
Şekil 2.3. Miyoma uterinin lokalizasyona göre sınıflandırılması.....	17
Şekil 2.4. Miyoma uteri FIGO sınıflandırması.....	19
Şekil 2.5. Hox gen kodları.....	29
Şekil 4.1. Endometriyal polip tanıli hasta ve kontrol gruplarının endometriyum dokusunda PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 ve ACTB genlerin ekspresyon düzeyleri.....	38
Şekil 4.2. Miyoma uteri tanıli hasta grubu ve kontrol gruplarının endometriyum dokusunda PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 ve ACTB genlerin ekspresyon düzeyleri.....	40

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Miyoma uteri ayırıcı tanı	21
Tablo 2.2. Miyoma uteride görülebilen semptomlar	22
Tablo 2.3. Miyoma uterusinin fertilite üzerine etkisi	26
Tablo 3.1. Human gen (RT ² Primer Asayleri Qiagen).	36
Tablo 4.1. Endometriyal polip tanısı alan hastaların endometriyum dokusunda PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 gen ekspresyon düzeylelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	37
Tablo 4.2. Miyoma uteri tanısı alan hastaların endometriyum dokusunda PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 gen ekspresyon düzeylelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	38

1. GİRİŞ

Endometriyal polipler (EP) çoğunlukla benign kitlelerdir. Sıklığı yaşla artmaktadır ancak en sık görüldüğü yaş grubu beşinci dekattır (1). Endometriyal biyopsi ve histerektomi materyallerinde yapılan incelemelerde endometriyal polip tespit edilme sıklığı %10-24 arasındadır. Otopsi materyallerinde %8-10 sıklıkta endometriyal polip bulunmuştur (2). Asemptomatik infertil kadınlarda endometriyal polip sıklığı %15'e kadar görülebilir (3). Herhangi bir yakınması olmayan premenopozal dönemdeki kadınlarda tespit edilen 0,7-1,3 cm arasındaki polipler kendiliğinden gerileyebilir (4). Endometriyal polipler etiyojisi net olarak bilinmeyen benign endometriyal tümörlerdir. Ancak premalign ve malign değişimler gözlenebilir. Gerçek neoplazi değildirlir ancak endometriyal hiperplazi alanlarında gözlenebilmektedirler (1). Hipertansiyon, obesite ve tamoksifen kullanımı endometriyal polip için risk faktörüdür. Östrojen replasman tedavisi ve tamoksifen ile uyarılırlar. Postmenopozal dönemde poliplerin %0,8-4,9 oranda malign dejenerasyon olasılığı vardır (5, 6).

Endometriyal polip tanısında transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi, salin infüzyon sonografi, histerosalpingografi kullanılırken altın standart tanı yöntemi histeroskopidir (7). EP sapsız ya da saplı olabildiği gibi multipl sayıda veya tek tek de bulunabilir. Servikal polipler ile birliktelik görülebilir (7). Menstrüel siklus düzensizlikleri yapabilir, asemptomatik olabileceği gibi bazen de infertilite kliniklerine çocuk istemi nedeniyle başvuran hastalarda saptanabilir. EP'ler asemptomatik kadınlarda transvajinal ultrasonografiyi de içeren rutin değerlendirmeler esnasında %1-12 oranında saptanırlar (8, 9). Endometriyal polipler küretaj ile de çıkarılabilir ancak küretaj ile tam eksizyon sağlanamayabilir. En güvenilir yöntem histeroskopik polipektomi ya da küretaj sonrası yapılacak histeroskopik değerlendirmedir (10-12). Küretaj sonrasında histeroskopik konfirmasyon yapılan endometriyal polipli hastalarda histolojik olarak endometriyal polip saptanma oranı sadece %58 olarak bildirilmiştir. İn-vitro fertilizasyon (IVF) için hazırlanan hastalarda endometriyal polip oranı rölatif olarak daha sık olup, bu hastalarda polipler %32 oranında gözlenmektedir (13, 14).

Açıklanamayan infertilite nedeniyle histeroskopi yapılan hastaların %25'inde EP saptanmıştır. Miyom ve EP etiopatogenezinde çok çeşitli faktörler üzerinde durulmuş olup özellikle hormonal faktörler ve çeşitli büyüme faktörleri ilgi uyandırmıştır. Endometriyal proliferasyon ve endometriyal farklılaşmada östrojen ve progesteronun

etkisi bilinmektedir. Polipdeki glandüler epitel doku östrojen ve progesteron ekspresyonu, normal endometriyum dokusundan çok da farklı değildir. Bu sebeple EP gelişiminde ve büyümesinde östrojenin parsiyel bir etkinliği olduğu düşünülmektedir (15). Tamoksifen kullanan meme kanserli olgularda EP sıklığında artma olması östrojen ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (16). Homeobox genleri gelişimsel olarak korunmuş ve embriyogenez esnasında vücut aksının korunması için gerekli olan genlerdir. Embriyogenez esnasında homeobox genlerinin önden arkaya doğru ekspresyonu 3'üncüden 5'üncüye kromozomal uzanımlarıyla uyumludur. Homeobox genlerinin kısmi olarak ekspresyonları vücutta ilgili segmentin gelişimini uyarılmaktadır. Erişkin dokularda organ sistemlerinin şekillendirilmesinde ve gelişim sürecinde, farklılaşma ve dejenerasyonda rol alır. Bu farklılaşma ve dejenerasyon süreçleri organ sistemlerinin fonksiyonlarını da yakından etkilemektedir (17). Erişkin kadın reproduktif traktusu ve hematopoetik sistem gelişimsel döngüye sahiptir. Fonksiyonların devamı için kök hücreler tarafından rejenerasyon devam etmektedir. Endometriyal siklik rejenerasyonu epitel, stroma ve endoteli de içeren birçok hücre tipini kapsayarak devam etmektedir. Bu rejenerasyon süreci implantasyon penceresinde embriyo implantasyonuna olanak sağlamaktadır. İmplantasyon başarısızlığı durumunda ise apoptozis ve dejenerasyon oluşmakta ve bir sonraki siklusun programlı gelişimi başlamaktadır (18).

HOX genleri reseptör seviyesinde çeşitli hormonların etkisinde düzenlenmektedir (18-21). HOXA 10 homeobox (HOX) gen ailesinin bir üyesidir. Hox proteinleri gelişimini tamamlamış yetişkin dokularda da genleri regüle edebilmektedirler (22, 23). Reprodüktif traktusun gelişiminde ise dört HOX geni önemli rol oynamaktadır (HOXA 9, HOXA 10, HOXA11, HOXA13) (24). HOXA 10 defekti olan farelerde implantasyon defekti ve buna bağlı infertilite saptanmıştır (25). Endometriyuma desidualizasyonu, blastokistin implantasyon sürecinde tutunması için olanak sağlar.

İmplantasyon, ovulasyondan sonra 7-10. günlerde, yaklaşık 45 saat kadar süren zaman aralığında gerçekleşir. Bu dönem dışındaki zaman periyodundaki endometriyum ise embriyo için reseptivite göstermemektedir (25). Mestrüel siklus boyunca HOXA 10 ve HOXA 11 endometriyal gland ve stromada eksprese edilirler. Midluteal dönemde, implantasyon periyodunda her iki HOX geninin ekspresyonu belirgin şekilde artar ve luteal faz boyunca yüksek kalmaya devam eder. Bu artış HOXA 10'un bilinen endometriyal reseptivite gelişimiyle korelasyon gösterir (18, 19, 26).

Prokineticin 1 (PROK1) olarak da bilinen endokrin bez kaynaklı vasküler endotelial büyüme faktörünün (EG-VEGF) dokuya özgü anjiyogenez, enflamatuvar yanıtın modülasyonu ve hematopoezin düzenlenmesi dahil olmak üzere geniş bir işlev yelpazesine sahip olduğu bilinmektedir (27). PROK1 ekspresyonu esas olarak steroidojenik organlar (yumurtalık, testis, adrenal bez ve plasenta) ile sınırlıdır ve erkek üreme ve dişi üreme sisteminin fizyolojik fonksiyonları ile ilgilidir (27, 28). Endometriyal EG-VEGF ve prokinetisin reseptör 1 (PROKR1) ekspresyonu menstrüel siklusun luteal fazında en yüksektir ve gebelikten sonra daha da yükselir ve gebeliğin 8-10. haftasından sonra azalır. Erken gebelik döneminde ekspresyonu esas olarak sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastlarda lokalizedir (29-31).

Prokinetisin-2 (PROK2), Bv8 olarak da adlandırılır. Testislerde anjiyogenez etkisi gösterir. PROK2'nin adrenal kortikal kapiller endotel (adrenal cortical capillary endothelial, ACE) hücrelerinde proliferasyonu, sağkalımı ve kemotaksi etkisinin, PROK-1 ile benzer etki düzeyinde olduğu gösterilmiştir (18).

Son zamanlarda, PROK-1 bir uterus reseptivite belirteci olarak kabul edilmiş ve embriyonun implantasyonu ve gebeliğin devamı için kritik olan bir grup geni düzenlediği gösterilmiştir (32-35). PROK1, iki G protein-bağlı reseptör (GPCR), PROKR1 ve prokinetisin reseptörü 2'nin (PROKR2) aktivasyonu yoluyla etki eder. PROKR1 ve PROKR2, sırasıyla 2p13.1 ve 20p12.3 farklı insan kromozom bölgesi üzerinde kodlanmıştır. İki reseptör %85'lik bir aminoasit özdeşliğini paylaşır ve esas olarak N-terminal dizileri ile birbirinden ayrılır. GPCR'lerin yapısı, ekstraselüler bir N-terminal domain, 7-transmembran domain ve bir hücre içi C-terminal domaini içermektedir. Hücre dışındaki molekülleri algılayabilir ve transmembran yapının modifikasyonu ve farklı G proteinlere bağlanma yoluyla hücre içi sinyal iletim yollarını aktive edebilir (27, 36-39). PROK1, erken gebelikte reseptif endometriyumda ve desiduada eksprese edilen, implantasyon ve gebelik oluşumunda önemli olan çok sayıda genin ekspresyonunu düzenleyebilen, bir proteindir. Bir çalışmada, PROKR1 yoluyla PROK1 sinyallemesinin, kanonik Wnt sinyalinin bir inhibitörü olan DKK1'in ekspresyonunu indükleyebileceği tespit edilmiştir (40). Wnt sinyalinin çoğalmanın önemli bir düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir, oysa Wnt sinyalinin kapatılması hücrel farklılaşmanın meydana gelmesine izin verir. Wnt sinyalinin normal menstrüel siklus sırasında endometriyal gelişim ve farklılaşmanın düzenlenmesine ve erken gebelikte desiduada gözlenen olaylara katkıda bulunduğu öne

sürülmüştür. Wnt sinyal ailesinin ligandları, reseptörleri ve inhibitörleri, endometriyumda benzersiz ekspresyon paterni ve hücrel lokalizasyon gösterir (40).

Miyoma uteri; uterusun en sık rastlanan benign tümörüdür. Premenopozal dönemde kadınların %20-77'sinde görülür. Tüm histerektomilerin %30'unun nedenidir (1). Miyomlar benign, hormona bağımlı tümörlerdir. Karşılanmamış östrojen bulunan durumlarda miyomların görülme sıklığı artabilmektedir. Ayrıca endojen östrojen düzeyini azaltan ve progesteron düzeyini artıran herhangi bir faktör miyom riskini azaltabilir (örneğin; gebelik ve oral kontraseptif kullanımı) (41). Miyoma uteri başlıca miyometriyumun düz kas hücrelerinden oluşmasına rağmen, çeşitli miktarda fibröz konnektif doku da içermektedir. Etiyopatogenezde; sitogenetik anormallikler ve çeşitli büyüme faktörleri [epidermal growth faktor (EGF), insulin like growth faktor (IGF), platelet-derived growth faktor (PDGF)] suçlanmıştır. Yapılan pek çok çalışma östrojenin, miyom oluşumu ve miyomun büyümesindeki rolünü desteklemektedir. Östrojen, hücredeki etkisini östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β) üzerinden gösterir (42). ER α ve ER β mRNA, miyometriyum ve miyoma uteride eksprese edilmektedir (43, 44). ER α ve ER β mRNA düzeyi, miyoma uteride, miyometriyumla karşılaştırıldığında daha yüksektir. Miyoma uteride normal endometriyumla karşılaştırıldığında östrojen regüle eden pek çok genin [konneksin 43 gap-junction protein, tip I ve tip III kollajen, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), paratiroid hormon benzeri peptit ve progesteron reseptör genleri vb.] ekspresyonunun arttığı görülmüştür (45). Miyoma uteride, komşu miyometriyuma oranla sekretuar fazda daha yüksek konsantrasyonlarda EGF tespit edilmiştir. Progesteron miyoma uteri hücrelerinde EGF yapımını artırır. Östrojen de hücrelerde EGF-reseptörü miktarını artırır. Östrojen ve progesteronun mitojenik aktiviteyi uyarmasının, EGF ve EGF reseptör ekspresyonu aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (46). Miyoma uteride progesteron reseptörünün mRNA ve protein seviyesinde artmasının yanı sıra, komşu miyometriyum dokusunda da proliferasyonla ilişkili antijen Ki-67 seviyesinde de artma saptanmıştır (47).

Bu tez çalışmasında endometriyal polip ve miyoma uteri tanısı konulan hastalarda endometriyum dokusunda infertilite ile ilişkisi daha önce gösterilen PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 ekspresyonunun, sağlıklı kontrol endometriyum dokusundaki ekspresyonları ile karşılaştırılması ve endometrial polip ve miyoma uterinin bu genlerin endometriyumdaki ekspresyonları üzerine etkisinin olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

2.1.1. Embriyoloji

Embriyolojik dönemde yedinci haftaya kadar gelişmekte olan gonadın erkek veya dişi gonadı olduğuna dair herhangi bir özellik olmadığından bu dönem farklılaşmamış gonad evresi olarak tanımlanır. Y kromozomunun kısa kolundaki SRY (sex determining region of the Y chromosome) geninin TDF (testis determining factor) bölgesi farklılaşmamış gonadın erkek gonad yönünde farklılaşmasına neden olur. Dişi fenotipin gelişmesi için 2 adet X kromozomu gereklidir (48). Paramezonefrik kanalların birbirleriyle birleşmeyen periton boşluğuna açılan kraniyal parçaları ve Wolf kanalını çaprazlayan horizontal bölümünden tuba uterinalar oluşur. Y harfi biçiminde birbirleriyle birleşen kaudal bölümünden (utero vajinal primordium veya utero vajinal kanal) ise uterus ve vajinanın üst bölüm epiteli ve bezleri gelişir. Taslağın çevresindeki splanknik mezenkim ise endometriyum stromasına ve miyometriyum dokusuna farklılaşır (49).

Paramezonefrik kanallar birbirleriyle birleşirken iki peritoneal katlantıyı orta hatta çekerek uterus broad ligamentini oluşturur, uterus ve broad ligament yoluyla pelvik bölge rekto-uterin ve veziko-uterin poşlara ayrılır (49). Uterusun korpus, endometriyum, miyometriyum ve seroza katları gebeliğin dokuzuncu haftasında farklılaşmaya başlar. Bir hafta sonra da endometriyumdaki bezler oluşur, gebeliğin ilerleyen haftalarında gerek endometriyum gerekse de miyometriyum gelişmeye devam eder. Doğumdan bir ay sonra annenin etkisindeki hormonal aktivite fonksiyonunu kaybederek, endometriyum puberteye kadar atrofik olarak kalır (50, 51).

2.1.2. Anatomi

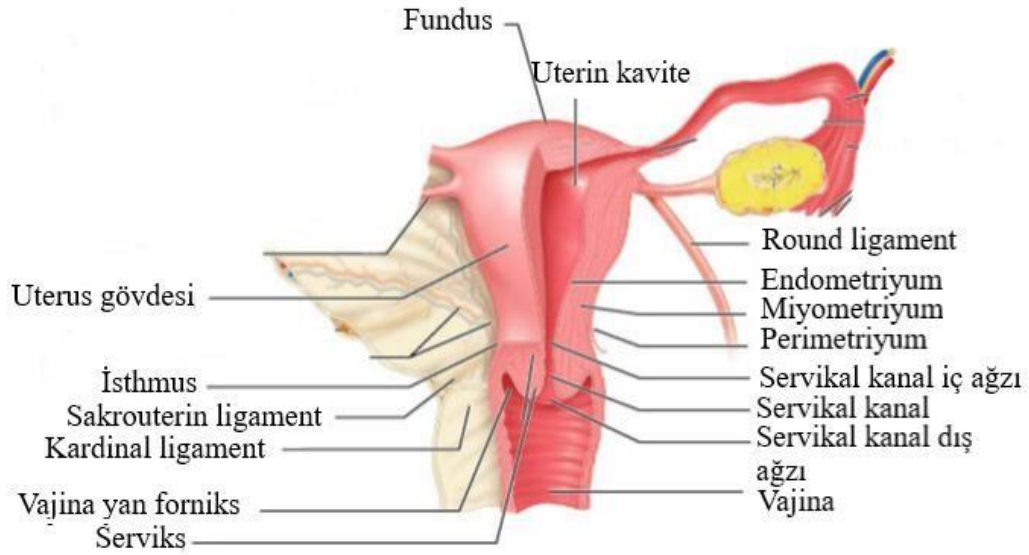
Uterus, anatomik olarak pelvis boşluğunda, önde mesane, arkada rektum komşuluğunda yer alan ve çoğunluğu kas dokusundan oluşan bir organdır (52). Uterus boyutları yaşa ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Yenidoğanda, maternal ve plasental östrojen uyarısına bağlı olarak çocukluk dönemine göre uterus daha büyük olup, uzunluğu yaklaşık 4 cm'dir. Yaşamın ilk aylarında uterus uzunluğu 2,5 cm'ye geriler ve puberteye doğru tekrar artış gösterir. Erişkin nuliparlarda uterus 8 cm

uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında olup, 30-40 gram ağırlığındadır (53). Daha önce doğum yapmış kişilerde ise bu ölçülerde bir miktar artış görülmektedir.

Uterus anatomik olarak; fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölümde incelenir (54). Fundus; uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan bölümüdür. Korpus; uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanır. İstmus; 0,5 cm uzunluğundadır ve serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vajina ön duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır. Serviks, vajina duvarının altında kalan portio vaginalis ve vajina duvarının üzerinde kalan portio supravajinalis olarak iki bölüme ayrılır (55). Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vajinaya açılır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vajinaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Uterus, önde uterovesikal çıkmazla mesaneyle, arkada ise Douglas çıkmazı ile kolona komşuluk gösterir. Yanlarda ligamentum latum, uterin arter, uterin ven ve üreter ile komşuluk halindedir (56).

Uterusu yerinde tutan beş adet bağ bulunmaktadır. Ligamentum latum uteri (broad ligament), uterusu çepeçevre saran peritondan oluşur, uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayarak pariyetal periton ile devam eder. Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri); uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanalın içinden labium majusun subkutan dokusuna karışır. Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı); serviks ve vajinanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir parçasıdır ve fibromüsküler doku açısından yoğundur. Ligamentum puboservikale uterusu alttan destekler. Ligamentum uterosakrale, serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanan iki fibromüsküler dokudur (Şekil 2.1) (56).

Uterus iki taraflı olarak internal iliak arterden gelen uterin arterle beslenir. Uterin ven, arteri takip ederek internal iliak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri over arteri boyunca giderek birincil lomber vertebra hizasında paraaortik lenf nodlarına dökülür. Korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodlarına dökülür. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek süperfisyel inguinal lenf nodlarına dökülür. Uterusun sempatik lifleri T12 ve L1'den, parasempatik lifleri de S2, S3 ve S4'ten gelir (57).



Şekil 2.1. Uterus anatomisi (56).

2.1.3. Histoloji

Korpus uteri histolojik olarak üç tabakadan oluşur. Sırasıyla içten dışa doğru;

Endometriyum: Stratum bazale ve endometriyal glandların bulunduğu stratum fonksiyonaleden oluşur. Endometriyal glandlar alçak kolumnar-küboidal epitel ile döşelidir ve proliferatif veya sekretuar özellik göstermez. Endometriyumun kalınlığı 0,5 mm'den daha incedir (52, 53).

Miyometriyum: Düz kas lifleri, kan ve lenf damarlarından oluşur. Miyometriyumun 1/3 iç tabakası olan subendometriyal tabaka, endometriyumun stratum bazale tabakasına paralel yerleşimli yoğun düz kas lifinden oluşurken, kan ve lenf damarından zengin dış tabakada ise rastgele yerleşmiş daha gevşek düz kas lifi bulunmaktadır.

Seroza: Korpus uteriye ön ve arkadan, serviks uteriye ise sadece arkadan saran periton yaprağıdır. Serviks uteri, iç kısımda histolojik olarak tek katlı silyalı kolumnar epitelden oluşan endoserviks ve dış kısımda çok katlı keratinize olmayan, glikojen içeren skuamöz epitel ile döşeli ektoserviks ve fibröz ve müküler komponentleri bulunan servikal stromadan oluşur (58).

2.2. Menstrüel Siklus Fizyolojisi

Reprodüktif dönemde, endometriyumda overler hormonlarının etkisi ile siklik morfolojik değişiklikler başlar. Endometriyumun 2/3 üst tabakası fonksiyonel tabaka, alt 1/3'lük kısım bazal tabakadır (52, 53). Fonksiyonel tabakanın amacı blastokistin

endometriyuma implantasyonudur. Bu tabaka proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyonun gerçekleştiği bölümdür. Bazal tabaka ise menstrüasyon sonrası kaybolan fonksiyonel tabakanın yenilenmesini sağlar. Ovulatuvar siklus sırasındaki endometriyal değişiklikler Noyes tarafından 5 ayrı faza ayrılmıştır (59, 60).

Menstrüel endometriyum: Endometriyum ince fakat yoğundur. Bu fazda bezlerde destrüksiyon, damar ve stromada parçalanma olur (61).

Proliferatif faz: Bu fazda overde folikül gelişimi ve östrojen salınımında artış meydana gelir. Öncelikle endometriyal bezler ince ve tübüler haldedir. Takiben mitoz belirginleşir ve bezlerde psödostratifikasyon izlenir. Proliferasyon döneminde spiral damarlar stroma içinde gevşek kapiller bir ağ oluşturur (61).

Sekresyon fazı: Ovülasyondan sonra endometriyum östrojen ve progesterona karşı reaksiyon gösterir. Stromal yapı büyümeye devam ederken yüksekliğin sabit kalmasıyla bezlerde ve spiral damarlarda kıvrılma ortaya çıkar (61).

İmplantasyon fazı: Bu fazın en belirgin özelliği endometriyal stromal ödemdir. Bu değişiklik östrojen ve progesteron aracılığıyla oluşturulan prostoglandin üretimine bağlı ortaya çıkar (61).

Endometriyal yıkım fazı: Östrojen ve progesteron çekilmesiyle vazomotor etkiler, apoptoz, doku kaybı ve sonunda menstrüasyon oluşur. Hormonal çekilmeye bağlı olarak spiral arteriollerde ritmik vazokonstriksiyon ve rölaksasyon meydana gelir. Bu reaksiyon sonucunda endometriyal iskemiye bağlı endometriyal yıkım ortaya çıkar. Bu döngü son mestrüasyona kadar devam eder. Menopoz sonrası dönemde fonksiyonel tabaka kaybolur, sadece ince bir bazal tabaka izlenir (61).

Proliferasyon veya folliküler faz overlerde folikül gelişiminin başlamasından ovülasyon oluncaya kadar olan dönemi, sekretuar veya luteal faz ise ovülasyondan sonraki dönemi kapsar. Normal siklusta postovulatuvar dönem sabittir ve 14 gündür. Bu döngüsel değişiklik menopoz dönemine kadar devam eder (61).

2.3. Endometriyal Polip

2.3.1. İnsidans ve Prevalans

Endometriyal polip (EP), endometriyal dokudan köken alan, içinde farklı sayıda bez, stroma ve kan damarı içeren, üzeri epitelle kaplı lokal büyümedir (62).

Endometriyal polip, merkezi bir damarla birlikte damarı çevreleyen glandüler hiperplazi ile karakterizedir. Endometriyal biyopsi ve histerektomi yapılan kadınlarda endometriyal polip prevalansı %10-24 arasındadır (63). Endometriyal polip bütün yaş gruplarında görülebilmesine rağmen sıklıkla 29-59 yaş arasında en sık da 50 yaşında görülür (64). 20 yaş altında çok nadirdir. Endometriyal polip prevalansı %3-5 olarak bilinse de infertil kadınlarda asemptomatik endometriyal polip görülme sıklığı %10'lara kadar çıkabilmektedir (65).

Endometriyal hiperplazi, endometriyal bezlerin düzensiz proliferasyonudur. Progesteronun östrojene karşı dengeleme etkisinin görece bir eksikliği sonucu endometriyal dokunun östrojenik uyarılmasından kaynaklanır (66). Hormonal ortamdaki bu dengesizlik, östrojen fazlalığına yol açan endojen veya ekzojen nedenlerle görülebilir. Endometriyal hiperplazi, tedavi edilmezse, endometriyum kanserine dönüşme riski taşır (66, 67). Endometriyal polip, endometriyal hiperplazi ile ilişkilidir; bu nedenle, karşılanmamış östrojen bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (68). Poliplerin gelişimi ile ilişkili diğer mekanizmalar arasında endometriyumda artan aromataz aktivitesi, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve BCL-2 yer alır (69-72).

Endometriyal poliplerin çoğu iyi huyludur; bununla birlikte, malign dönüşüm %0-13 arasında değişebilmektedir. Endometriyal polipteki malignite riski, hastanın yaşı ve menopoz durumu ile ilgilidir. Semptomatik postmenopozal kadında malign endometriyal polip prevalansı %1,51 iken, asemptomatik postmenopozal kadında %4,47'dir (73). Malignite için diğer risk faktörleri arasında 60 yaşın üstünde olmak, büyük boyutlu polip, semptomatik kanama ve polikistik over sendromu (PKOS) sayılabilir (74).

2.3.2. Etiyopatogenez

Endometriyal polip görülme sıklığı yaşla artar. Obez, hipertansif ve tamoksifen tedavisi alan hastalar polip gelişimi için risk altında bulunmaktadır (75). Endometriyal polipler, endometriyumun benign proliferatif lezyonları olup, daha çok rutin patolojik inceleme ile tanı konulmaktadır. EP'nin histolojik paterni, sıklıkla düzensiz proliferatif glandlara eşlik eden damar duvarı kalın fibrotik stroma şeklindedir. Endometriyal polipler, tek ya da çok sayıda olabilir. Bununla birlikte servikal polip ile birliktelik gösterebilir (76). Endometriyal proliferasyon ve endometriyal farklılaşmada östrojen ve

progesteronun etkisi bilinmektedir. Poliplerdeki glandüler epitelyal dokuda östrojen ve progesteron ekspresyonu, normal endometriyum dokusundan pek de farklı değildir. Bu sebeple EP gelişiminde ve büyümesinde östrojenin etkisinin olduğu düşünülmektedir (77, 78). Küçük, düzgün, atrofik endometriyumla çevrili asemptomatik poliplerin alınmasının gerekli olup olmadığı tartışmalı olmakla birlikte klinik pratikte her polipten biyopsi alınması önerilmektedir (79). EP, morfolojik açıdan atrofik, hiperplastik ve karsinomatöz polip olarak değişik şekilde saptanabilir (80). Polip vasküler, glandüler, fibromusküler ve bağ dokusundan oluşan endometriyumun epitelyal proliferasyondur (66). Polip, sapsız ve saplı olarak sınıflandırılabilir. Saplı bir polip, skuamöz metaplazi, enfeksiyon veya ülserasyon alanları içerebilir (68, 80).

Günümüzde endometriyum kanseri içeren uterusların yaklaşık %12 ila % 34'ünde endometriyal polipin olduğu saptanmış olup, bu durumun rastlantısal olarak mı görüldüğü yoksa poliplerin daha sonradan kansere mi dönüştüğü konusu üzerinde değişik fikirler öne sürülmüştür (76).

2.3.3. Tanı

Endometriyal polip anormal uterin kanama ile ilişkili olabilir. Klasik tanı ve tedavisi dilatasyon küretaj ile alınan polip dosunun patolojik incelemesi olmasına rağmen yeni tanı ve tedavi yöntemleri daha sık kullanılmaya başlanmıştır (81). Endometriyal polip tanısı için önceki yıllarda küretaj gerekli iken, günümüzde ultrasonografi, sonohisterografi gibi invaziv olmayan yöntemlerle tanı konulabilmektedir. Endometriyal polip transvajinal ultrasonografide endometriyal çizgide fokal bir düzensizlikle dikkati çekebilir (82). Ultrasonografide, yaygın veya lokal ekojenite veren endometriyal kalınlaşma görülebileceği gibi tamamen nonspesifik bulgular olarak da görünebilir (83). Menopoz sonrası kanama şikayeti olan hastalarda sonografik olarak 4 mm'den az ölçülen endometriyal kalınlık, atrofik bir endometriyum ile ilişkilidir. Bununla birlikte, 4 mm'den daha fazla artmış endometriyal kalınlık, polip de dâhil olmak üzere endometriyal patolojiler ile ilişkili olabilir (84). Endometriyal polipin yeri, sayısı ve çapı hastalığın belirtileri ile korele değildir (85).

Endometriyal polip, salin infüzyon sonografi ile açıkça ortaya konulabilmektedir. Polip, normal endometriyum dokusuna göre daha hiperekojendir ve kistik alanlar içerebilir. Sonohisterografi ile polip lokalizasyonu, sayısı ve boyutu görüntülenebilir. Sonohisterografide submüköz miyom, polipe göre daha hipoekojojidir ve miyometriyum

ile devamlılık gösterebilir. 1 cm'den küçük, saplı submüköz miyom sonohisterografide hiperekojen görülebilmektedir ve polipten ayırt edilmesi zor olabilir. Submüköz miyom hipoekojen olmaya eğilimli olduğu için endometriyum zemininde en iyi sekretuar fazda ayırt edilir (86). Yapılan birçok çalışma sonohisterografinin, özellikle anormal uterin kanamada, uterin kaviteyi değerlendirilmede oldukça yüksek bir sensitivite ve spesifisite sahip olan bir tanı yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır (86, 87). Ayırıcı tanıda; submüköz miyom, endometriyal hiperplazi ve nadir de olsa endometriyum kanseri akla getirilmelidir (82). Salin infüzyon sonografi, transvajinal ultrasonografiye göre adnekslerin ve uterus kornual alanların daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca salin infüzyon sonografi (SIS), endometriyal kavitedeki submüköz miyom ve endometriyal polip arasında daha iyi ayırım sağlar (83).

2.3.4. Klinik

Endometriyal polip çoğu vakada asemptomatik olmakla birlikte premenstrüel ve postmenstrüel dönemde kanama düzensizliklerine yol açabilir (75). Bu durum polip yüzeyindeki endometriyum dokusunun steroid çekilmesine kanamayla ilk cevap veren ve proliferasyon sonrası da ilk rejenere alan olması sebebiyledir. Anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda %13-50 oranında endometriyal polip tespit edilmiştir (62, 4). Servikal ostian protrüzyon olan bir kitlede akla ilk olarak servikal polip veya saplı bir miyom gelmelidir. Bu gibi olguların tedavisinde genel yaklaşım vajinal yoldan kitle ekstirpasyonudur (87).

2.4. Miyoma Uteri

2.4.1. İnsidans-Prevalans

Miyoma uteri, kadın pelvisinin ve uterusun en sık görülen benign tümördür ve tüm yumuşak doku tümörleri içinde görülme sıklığı açısından ilk sırayı alır. Postmortem incelemelerde, kadınların %50'sinde tespit edilmiştir (88). Üreme çağındaki kadınların %20-30'unda görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık histerektomi endikasyonudur (1). Miyoma uteri en çok 50 yaşındaki kadınlarda izlenmektedir. Otuz yaşın altında oldukça nadir olmakla birlikte, adölesan çağda ortaya çıkan olgular da bildirilmiştir (89). Miyoma uterinin gerçek insidansının saptanması oldukça güçtür. Histerektomi materyallerinin patolojik incelenmesinde miyoma uteri insidansı %77'ye kadar çıkmaktadır (90). İskandinavya çalışmasında; 25-40 yaş arası asemptomatik

kadınlar ultrasonografi eşliğinde değerlendirilmiş, miyoma uteri prevalansının bu kadınlarda %5,4 olduğu ve prevalansın yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (91). Üreme çağındaki kadınların %20-25 kadarında klinik belirti verir. (92). Bu tümörler oldukça büyük boyutlarda olup herhangi bir semptomu açmayacağı gibi, çok küçük boyutlardayken semptomlara neden olabilir. Siyah ırkta, beyaz ırka göre 3 kat daha fazla sıklıkta gözlenir.

Miyoma uterili olguların aile öyküsünde miyoma sıklıkla rastlanılmaktadır (93). Hastaların birinci derece kadın akrabalarında görülme olasılığı 2,2 kat daha fazladır. Birinci derece akrabalarda %24,7 oranında preklonik evrede miyom saptanabilir. İnsidans yaklaşık olarak 12,8/1000 civarındadır (94, 95). Epidemiyolojik çalışmalar miyoma uteri ile infertilite hikayesi ve obezite arasında pozitif ilişki saptarken; parite, ileri yaşta doğum ve sigara ile de negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir (96).

Miyoma uteri uterusun bulduğu yere göre gruplandırılır (97). Uterusta miyomlar en çok korpusta (%91,2), devamında isthmusta (%7,2) ve servikte (%2,6) yerleşebilir (97). Uterin korpusta yerleşenler intramural (en sık yerleşim), subseröz (peritonun viseral tabakasının altında) ve submüköz olabilir.

2.4.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Miyoma uteri, benign düz kas tümörüdür ve genellikle uterus korpusundan gelişir, ancak serviks, uterus ligamanları ve nadiren over ve tubalarda da görülebilir. İrk ve ailevi görülme özellikleri, genetik risk faktörlerinin patogenezdaki önemini göstermektedir (98).

Etiyolojisi net olmamakla birlikte overden salınan steroid hormonlarının rolü önemlidir. Miyoma uteri puberte öncesi görülmezken, over hormonlarının düzeyinin yükseldiği üreme çağındaki yıllarda görülmektedir. Miyoma uterinin görülme sıklığını karşılanmamış östrojen artırmaktadır (99). Aynı zamanda endojen östrojen düzeyini azaltan ve progesteron düzeyini artıran herhangi bir faktör miyoma uterinin görülme sıklığını (gebelik ve oral kontraseptif kullanımı gibi) azaltmaktadır (99). Miyomun gelişmesi ve büyümesi östrojen, progesteron ve bunlarla ilişkili büyüme faktörleri ve proteinlerle ilintilidir (98).

Çalışmalar miyoma dokusunun, aynı hastaya ait normal miyometriyal hücrelere oranla östrojene belirgin derecede yüksek cevap olduğunu belirlemiştir (100, 101). Östrojen ve progesteron ile yapılan semikantitatif immünohistokimyasal çalışmalar, bu

iki hormonun tümör gelişimine etkisini göstermektedir (102). Östrojen kullanımı ile miyoma uteri büyüme gösterebilirken (103), çoğu miyom gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonisti kullanımı sonrası küçülmektedir (104). Progesterinler, hormon replasman tedavisi, klomifen sitrat kullanımı ve gebelik dönemi; hızlı büyümelerine ve bazen hemorajik dejenerasyona sebep olabilir (105, 106). Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz izoform ekspresyonu ve diğer tekniklerle gösterilen X kromozomu inaktivasyonuna dayalı çalışmalar miyoma uterusunun tek bir düz kas klonunun proliferasyonu olduğunu göstermektedir (107, 108). Aynı uterusda farklı klonlardan çıkmış farklı miyom nüveleri olabilir (109, 110).

Miyomların yaklaşık %40-50'sinde tümör spesifik kromozomal anormallikler tespit edilmiştir. Bu anormallikler içinde t(12-14), (q15;q23-24), del(7) (q22q32), trizomi 12 ve 3q'nun delesyonu en sık görülenlerdir. Bu genetik değişiklikler dokunun östrojen ve progesteron cevabını etkilemektedir. Fakat bu genetik değişikliklere neden olan faktörler bilinmemektedir (98, 111, 112). Bu moleküler değişiklikler tümörün biyolojik davranışını belirler; örneğin sitogenetik anormalliklerdeki artış, tümör boyutundaki artış ile ilişkilidir (106). Büyük miyomlarda t(12;14) anormalliği saptanırken küçük miyomlarda daha çok delesyon saptanır (46, 113). Parite ile karyotip değişiklikleri arasında ilişki saptanmamıştır. Miyomların boyutu arttıkça sitogenetik anormallikler görülme sıklığı artmaktadır. Submüköz miyomlarda sitogenetik anormallikler belirgin olarak daha azdır. Submüköz miyomlarda progesteron ve östrojen reseptörleri, subseröz miyomlara göre daha fazladır (113).

Yapılan pek çok çalışmaya göre östrojen hormonu, miyoma uterusunun büyümesi ve tümör oluşumu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (46). Östrojen, spesifik nükleer reseptörlerine bağlanarak hedef hücrede fizyolojik etkilerini gösterir. Bu reseptörler ER α ve ER β 'dir (38). ER α ve ER β mRNA miyometriyum ve miyomda eksprese edilmektedir (40, 41). ER β 'nin aktivasyon derecesi ER α 'dan daha düşük olmasına rağmen, her iki reseptör hedef genlerde transkripsiyonu uyarır (114). ER α ve ER β mRNA düzeyi normal miyometriyum dokusuyla karşılaştırıldığında miyom dokusunda daha yüksektir.

Miyoma uteri dokusunda, normal miyometriyum ile karşılaştırıldığında pek çok genin [konnesin 43 gap junction protein, tip I ve tip III kollajen, insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1), paratiroid hormon benzeri peptit ve progesteron reseptör genleri gibi] ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (45). Androjenden östrojen sentezinde

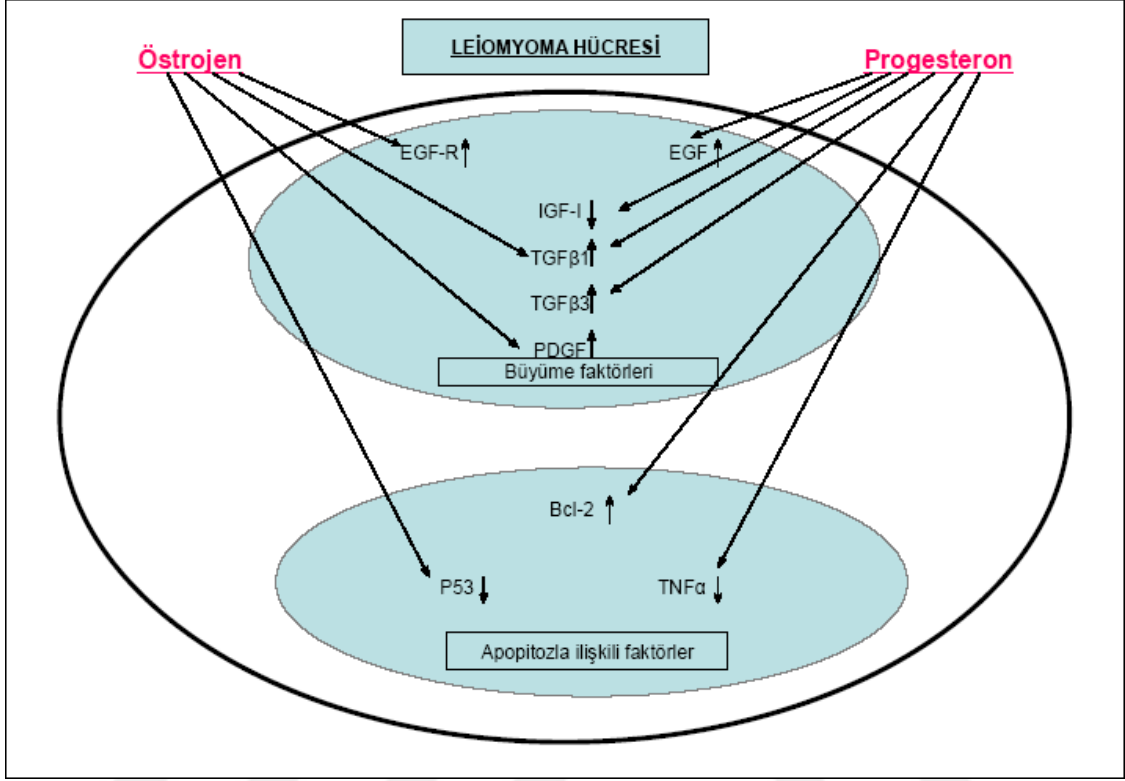
rol oynayan ve bir östrojen sentetaz olan aromataz P450 de miyom büyümesinde rol oynar. GnRH agonist tedavisinin aromataz P450 enzimini inhibe ederek miyomda regresyona neden olduğu savunulmaktadır (115, 116). Östrojen, protein kinaz ile hücre içi proteinlerin (büyüme ile ilişkili protein, fosfatidilinozitol 3-kinaz, fosfolipaz C, trombosit-derive büyüme faktörü vb.) fosforilasyonu ile miyom hücrelerinde mitojenik etki yapar. Östrojen; EGF, IGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin salınımına aracılık eder (39, 117-120). Miyoma uteri patogenezinde progesteron da önemli rol oynar (121, 122). Progesteron miyomda mitotik aktiviteyi ve proliferasyonu stimüle eder (46). Kawaguchi ve ark. siklusun sekretuar fazında miyomada mitotik aktivitenin arttığını ve miyom büyümesinin progesteron düzeyinden etkilendiğini öne sürmüştür (123). Miyoma uteri dokusunda progesteron reseptör mRNA ve protein düzeyleriyle birlikte, komşu miyometriyum dokusunda proliferasyonla ilişkili antijen Ki-67 seviyesi artmıştır (44). Tiltman ve ark. medroksiprogesteron asetat tedavisinin, tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında mitotik aktiviteyi artırdığını göstermiştir (124). Progestinler, GnRH agonistinin yol açtığı miyoma uterinin küçülmesini inhibe eder (125, 126). Progesteron antagonisti olan mifepriston (RU-486) ile yapılan tedavi direkt antiprogestin etkisiyle miyoma uterinin regresyonuna neden olmaktadır. Bu bulgular progesteronun miyom büyümesinde önemli rol oynadığını desteklemektedir (46). 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 faktörü gibidir. PR-A ve PR-B'nin her ikisi de miyomda ve miyometriyumda izole edilmiştir. PR-A ve PR-B miyom dokusunda, komşu miyometriyum dokusuna göre daha yüksek bulunmuştur (127, 128). Daha baskın olan reseptör tip PR-A'dır. GnRH agonisti, miyomda PR-A ve PR-B ekspresyonunda artışa ve PR-B mRNA düzeyinde down-regülasyona neden olur (128, 129). İlginç olarak miyoma uteride PR-B mRNA'nın aşırı salınımı bulunmuştur. Progesteronun aracılık ettiği miyom büyümesinden PR-B ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (130). Bununla birlikte PR-A düzeyinin neden yüksek olduğu bilinmemektedir (43). Miyomun büyümesinde polipeptid yapılu büyüme faktörlerinin rolü (EGF, transforming büyüme faktörü-alfa (TGF α), IGF, PDGF vb.) üzerinde durulmaktadır (43).

Epidermal büyüme faktörü (EGF), 6-kDa ağırlığında polipeptid yapılu bir moleküldür (95). Miyomda, komşu miyometriyuma oranla sekretuar fazda daha yüksek

konsantrasyonda tespit edilmiştir. Progesteron miyom hücresinde EGF yapımını artırır. Östrojen hücrelerde EGF-reseptörü miktarını artırır. Östrojenin ve progesteronun birlikte kullanılmasının oluşturduğu mitojenik aktiviteyi uyarmanın miyomda EGF ve EGF reseptör ekspresyon artışıyla olduğu düşünülmektedir (43). Yani östrojen ve progesterinler miyom oluşumunda birbirlerini tamamlayıcı rol oynuyor gibi görünmektedir (131). GnRH agonistleriyle tedavi, EGF bağlanma bölgesinde azalmaya neden olur (95). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) pek çok hücrede büyüme, farklılaşma ve büyüme hormonunun biyolojik etkilerine aracılık eden anabolik bir ajandır. Miyom dokusunda komşu miyometriyum dokusuyla karşılaştırıldığında IGF-I konsantrasyonu ve IGF-I reseptör mRNA seviyesi daha yüksek bulunmuştur (119, 132). Hücre için yaşamsal genlerden biri olan Bcl-2 proto-onkogeni, replikasyonu artıran ve apoptozisi önleyen bir protein üretir. Bcl-2 protein ekspresyonu miyomda artmıştır ve bu etki progesteron ile daha da artar (133). IGF-I'in miyomda hücre proliferasyonuna neden olmasının yanı sıra, Bcl-2 gen ekspresyonu ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ekspresyonu down regülasyonu yaparak apoptozu inhibe ettiği ortaya konmuştur (95) IGF-I bu etkisini, östrojen aracılığıyla progesteron reseptörlerini artırarak göstermektedir. Bu nedenle IGF-I reseptör mRNA'sı menstrüel siklusun geç proliferatif fazında tespit edilmektedir (43, 119). Hücre kültürü çalışmalarında progesteron ilave edilen miyom hücrelerinde, progesteron ilave edilmeyen hücelere göre, IGF-I reseptör mRNA ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (134). TGF- β dokularda morfogenezi ve büyümeyi uyarır (135). TGF- β fibronektin ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini artırarak etkisini gösterir. TGF- β siklusun sekretuar fazında miyometriyum ve miyomda yüksek konsantrasyonda bulunur (43). PDGF fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde potansiyel mitojeniktir. Endotelin ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi anjiogenetik faktörler anjiogenezi ve direkt mitojenik aktiviteyi artırarak miyomun büyümesine neden olur (43).

Miyoma uteride en yaygın olan anjiyogenik faktörler VEGF ve adrenomedullindir. Bu faktörler miyom dokusunda normal miyometriyuma göre daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Heparin bağlayıcı büyüme faktör (HBGF) miyom oluşumu ile ilişkili olup, fibroblast ve düz kas hücrelerinde mitojeniktir. HBGF, EGF'den daha potanttir ve EGF reseptörlerine daha fazla afinite gösterir (136). Miyom dokusunda bol miktarda ekstrasellüler matriks bulunur, bu yüzden bu tümörler fibroid olarak da adlandırılır. Miyoma uteri mitotik indeksi düşük olmasına rağmen hızlı bir

şekilde büyüebilir. Bu durum büyümede mitoz dışında başka bir mekanizmayı düşündürür, bu da ekstraselüler matriks içeriğinin değişmesi ve remodelingidir (137). Miyoma uteri etiopatogenezinde rol oynayan faktörler Şekil 2.2’de şematize edilmiştir.



Şekil 2.2. Miyoma uteri etiopatogenezinde rol oynayan faktörlerin şematik gösterimi (43).

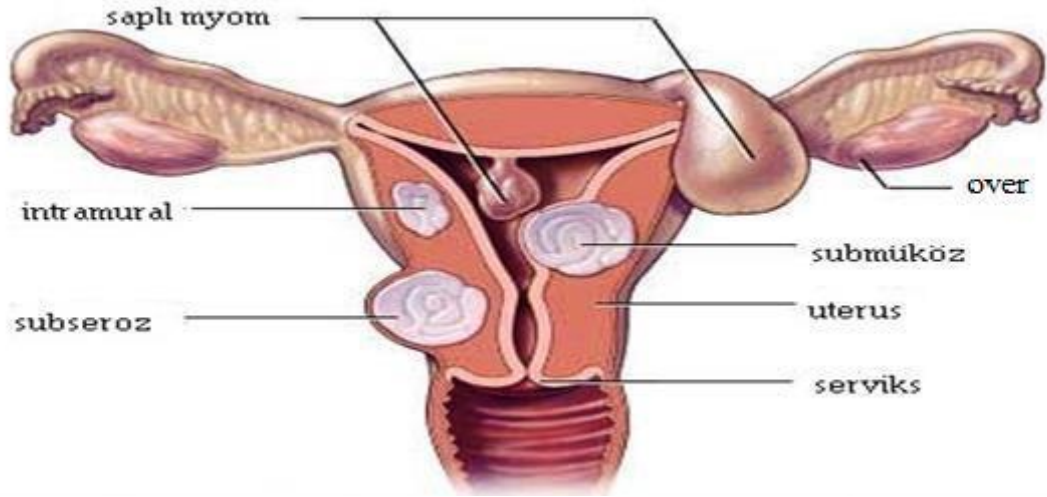
Miyoma uteri oluşumunda fetal dönemde meydana gelen olaylar da suçlanmıştır. Mezoderm kökenli düz kas hücrelerinin gelişimi (30. gestasyonel haftaya kadar devam eder), endoderm kökenli olanların gelişimine (12. gestasyonel haftaya kadar devam eder) göre daha yavaştır. Bu yüzden mezodermal kökenli diferansiye olmayan bu hücreler fetal dönemde daha uzun stabil olmayan bir döneme sahiptir. Bu dönemde bilinmeyen bazı faktörlerin etkisi sonucu miyom progenitör hücrelerinin meydana geldiğine ve bunların hem östrojen hem de progesteronun baskın olduğu menarş sonrası dönemde büyüdüğü öne sürülmüştür (138). Bu teori in vitro miyoma uteri ve normal miyometriyum dokusundan elde edilen hücre kültürü çalışmalarından gelmektedir. Östrojen ve progesterinlerin, hem miyoma uteri hem de miyometriyum düz kas hücrelerinde benzer etkiler göstermesinden dolayı miyoma uteri ile miyometriyumun aynı progenitör hücrelere sahip olabileceği öne sürülmüştür (123).

2.4.3. Patoloji

Miyoma uteri genellikle iyi sınırlı, sert, yuvarlak ve gri beyaz renkte tümördür. Kesit yüzeyinde kabarık ve birbirinin içine girmiş gibi görünebilir. İğsi hücrelerden meydana gelen bir tümördür. Hücreler birleşerek uzun şeritler oluşturur ve bunlar birbirinin içine girmiştir. Hücrelerin oluşturduğu yapı normal miyometriyum dokusuna benzerdir (139). Mitoz artışı olmadan atipi ve dev hücreler görülebilir. Tümör etrafındaki hücreler konsentrik olarak düzleşmiştir, etrafındaki fibröz dokudan dolayı kapsüllü olmamasına rağmen kapsüllüymüş gibi görünür (psödokapsül). Kanlanma tümörün periferinden olur, tümörün merkezi rölatif olarak avaskülerdir bu yüzden tümörün merkezinde nekroz ve dejenerasyon görülebilir. Bazı bölgelerinde yumuşama ve sarı kahverengi renk değişimi görülebilir, bu bölgeler kırmızı dejenerasyon alanlarıdır (139).

2.4.4. Sınıflandırma

Miyoma uteri bulunduğu yere göre sınıflandırılır (140, 141) (Şekil 2.3). İntramural (en sık yerleşim), subseröz (peritonun viseral tabakasının altında) veya submüköz (endometriyumda) yerleşim olabilir. Uterusta en sık korpusta %91,2, ardından istmik bölgede % 7,2 ve servikte % 2,6 oranında yerleşir.



Şekil 2.3. Miyoma uterinin lokalizasyona göre sınıflandırılması (140, 141).

Miyomlar genellikle miyometriyum ve endometriyum ile anatomik ilişkilerine göre sınıflandırılır. Her ne kadar fibroidlerin boyutu, sayısı gibi ek parametreler klinik önemini belirlese de bu sınıflandırma sisteminde miyomların yalnızca topografik yerleşimleri dikkate alınmıştır. Dolayısıyla, herhangi bir korelasyon çabası, değerlendirmeyi ve herhangi bir karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Submüköz, intramural ve subseröz olmak üzere 3 kategoriye ayrılırlar. Miyomlar daha sonra; Tip 0, Tip 1, Tip 2, Tip 3, Tip 4, Tip 5, Tip 6, Tip 7, Tip 8'e ayrılır (142). Şekil 2.4 (143).

Tip 0: Saplı submüköz miyomdur, tamamı uterin kavite içerisinde.

Tip 1: % 50'den fazlası endometriyal kavite içerisinde, daha az kısmı intramuraldır.

Tip 2: % 50'den azı endometriyal kavite içerisinde, daha fazla kısmı intramuraldır.

Tip 3: Endometriyuma bitişik intramural miyomdur ancak intrakaviter uzanım göstermez.


Tip 4: Miyometriyumun tam ortasında bulunan, endometriyum veya serozayla ilişkisi olmayan miyomdur.

Tip 5: % 50'den azı subseröz olan, daha fazlası miyometriyum içerisinde olan miyomdur.

Tip 6: % 50'den fazlası subseröz olan daha azı intramural olan miyomdur.

Tip 7: Saplı subseröz miyomdur.

Tip 8: Servikal miyom, parazitik miyomlar bu gruba girer.

 <p>Leiomyom subklassifikasyon sistemi</p>	Submukoz	Tip 0	Tamamen intrakaviter, saplı
		Tip 1	İntramural kısım %50'den az
		Tip 2	İntramural kısım %50'den fazla
	Diğerleri	Tip 3	Kaviye ile ilişkili, %100 intramural
		Tip 4	intramural
		Tip 5	Subserozal, %50'den fazlası intramural
		Tip 6	Subserozal, %50'den azı intramural
		Tip 7	Saplı subserozal
Tip 8	Diğerleri (servikal, parazitik vb.)		

Şekil 2.4. Miyoma uteri FIGO sınıflandırması (43, 143).

İstmik yerleşimli miyoma uteri klinikte daha sık olarak ağrı ve üriner semptomlara yol açar. Kugel miyomu ise uterusu diğer tümörlerden farklı olarak simetrik büyüyen miyoma verilen isimdir. Subseröz ve submüköz miyoma uteri saplı ve dolayısıyla hareketli olabilir. Nadir olarak saplı submüköz miyom servikal kanaldan dışarı uzanabilir. Submüköz miyomun tamamı semptomatik olmasa da çoğu vakada en az bir semptom mevcuttur (139). Miyoma uterusunun daha nadir görüldüğü diğer yerler arasında serviks, intraligament yerleşim, paratubal yerleşim gelir (144). Bazen saplı subseröz miyom uterusun ayrılır ve diğer intraabdominal organlardan beslenmeye başlar, bunlara parazitik miyom adı verilir. Parazitik miyom bağırsaklara yapışarak gastrointestinal sistem kanamasına neden olabilir. Parazitik miyom yaygın olduğunda intraperitoneal miyomatozis (myomatosis peritonealis disseminata) olarak adlandırılır (145). İntraperitoneal miyomatozis implantları genellikle 2 cm'den küçüktür ve hemen her zaman genç kadınlarda gebelik, steroid kullanımı gibi östrojenlerin arttığı durumlarda görülmektedir. Retroperitoneal yerleşimli parazitik miyom ise üreter obstrüksiyonuna yol açabilir (146). Miyoma uteride vasküler invazyon görülebilir (intravasküler leiomyomatosis), hatta vena cava aracılığıyla (intracaval leiomyomatosis) sağ atriyuma kadar ulaşabilir (147).

Miyoma uteride en sık gözlenen değişiklik; hiyalin dejenerasyondur. Miyom içerisinde zamanla sıvı içeren alanlar ya da jelatinöz materyal içeren kistik kaviteler oluşur. Sonrasında kan akımında azalma ve iskemik nekroz gelişir; kalsiyum, fosfat ve karbonat miyoma uteride depolanır. Bu kalsiyum depolanmaları tümörün periferinde ise, miyoma uteri kalsifik kisti andırır.

Dejeneratif değişiklik devam ederse miyomda solid kalsifikasyon oluşur ve “rahim taşı” olarak isimlendirilir. Kalsifiye miyom yaşlılarda ve saplı subseröz miyomda daha sık görülür (93). Hiyalin dejenerasyon sarkomda görülebilen koagülasyon nekrozuyla karıştırılmamalıdır (148). Miyomda enfeksiyonla sonuçlanacak değişiklikler de görülebilir. Uterin kaviteye veya vajene protrüze olan submüköz miyom en sık enfekte olanıdır. Saplı submüköz miyom endometriyumdan çıkarak, yüzeyi ülser ve enfekte olabilir. Endometrit olduğu zaman tüm uterus etkilenebilir. Miyomda gebelik ve sonrasında oluşan kanama ve nekrozun piyomiyom gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmüştür (149). Kan akımındaki engele bağlı miyomda nekroz oluşabilir. Sıklıkla subseröz saplı miyomun kendi etrafında dönmesi sonucu oluşur. Nekroz bazen büyük tümörün ortasında bozulmuş kan dolaşımı nedeniyle de olabilir. Nekrotik miyom koyu renkli ve içi hemorajiktir. Buna kırmızı ya da karneöz dejenerasyon denir ve özellikle gebelikte gözlenir. Tümörün hızlı büyümesi nedeniyle kan dolaşımının yetersizliği sonucu oluşur (93).

2.4.5. Tanı

Miyoma uterinin kesin tanısının cerrahi sonrasında yapılan patolojik incelemeyle konulmasına rağmen her miyom vakası için bu durum şart değildir. Birçok vakada tanı pelvik muayene ve ultrasonografi ile konulabilmektedir (139). Transvajinal ultrasonografinin miyom tanısındaki sensitivitesi %99, spesifitesi %91 civarındadır (150). Uterin kavitenin değerlendirilmesinde üç temel yöntem vardır. Bunlar histerosalpingografi (HSG), standart veya saline infüzyonu ile yapılan transvajinal ultrasonografi ve histeroskopidir. Standart ultrasonografi ile endometriyum kalınlığında artış veya endometriyal katlar arasında düzensizlik izlenebilir. Saline infüzyonu ile yapılan ultrasonografi (sonohisterografi-SİS) ile sıvı dolu kaviteye doğru büyüme gösteren kitle izlenebilmektedir. HSG, uterin kavitenin boyutu ve şekli hakkında bilgi vermektedir. Submüköz miyom ve intrauterin adezyonların tanısında yardımcı olur. Sonohisterografinin, endometriyal polip ve submüköz miyomu saptamadaki doğruluk

oranı HSG'den daha yüksektir. Histeroskopi, endometriyal boşluğun doğrudan görüntülenme ve incelenmesini sağlayan endoskopik yöntemdir. Histeroskopi uterin kavitedeki endometriyal polip, submüköz miyom ve sineşi ile uterus anomalilerinin değerlendirilmesine olanak veren bir tanı ve tedavi aracıdır (139). Anormal uterin kanaması olan hastalarda altın standart tanısal yöntem histeroskopidir. Miyoma uteri tanısı ve lokalizasyonunun belirlenmesinde ise en doğru sonuç veren yöntem manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG) (139). MRG miyoma uterinin, adenomyozis ve diğer pelvik kitlelerden ayırımında da önemlidir (151).

2.4.6. Ayırıcı tanı

Miyoma uteri ile karışabilen durumlar Tablo 2.1'te gösterilmiştir (152).

Tablo 2.1. Miyoma uteri ayırıcı tanı (152).

Gebelik
Adenomyozis
Uterusun malign hastalıkları
Miyometriyal hipertrofi
Subinvolyasyon
Konjenital anomaliler
Tubo-ovariyan kitleler

2.4.7. Klinik

Miyoma uteri çeşitli semptomlara neden olmasına karşın, çoğu olguda asemptomatiktir. Miyoma uterili olguların %50'sinden az bir kısmı semptomatiktir. Tek bir semptom baskın olabileceği gibi, çok sayıda semptom bir arada olabilir. Semptom tümörün lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve miyom sayısına bağlıdır. Miyoma uterinin neden olabileceği semptomlar Tablo 2.2'de gösterilmiştir (153).

Tablo 2.2. Miyoma uteride görülebilen semptomlar (153).

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

2.4.7.1. Anormal Uterin Kanama

Anormal uterin kanama, miyomlu olguların %40'ından fazlasında gözlenmektedir (154). Anormal uterin kanama menstrüel kan miktarında artma, süresinde uzama veya sıklığında artma şeklinde olabilir. Ayrıca aşırı kan kaybına bağlı olgularda demir eksikliği anemisi görülebilir (93, 155). Anormal kanama submüköz miyomda daha sık ve ciddi olmasına karşılık, intramural ve subseröz miyomda da görülebilir. Submüköz miyom menorajiye yol açabileceği gibi, tümör üzerindeki endometriyumun konjesyonu, ülserasyonu ve nekrozu nedeniyle metrorajiye de neden olabilir. İnamural miyomun endometriyal kaviteye doğru büyümesi de menorajiye neden olabilir (98). Miyoma uterin anormal kanamaya neden olmasını açıklayan çeşitli mekanizmalar vardır. Normal uterusu endometriyal yüzey alanı 15 cm²'dir. Miyom varlığında endometriyal yüzey alanı 200 cm² kadar genişleyebilir. Endometriyal yüzey alanı ile kanamanın ciddiyeti arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (98, 156). Submüköz miyom, komşu endometriyal dokuda östron ve östron sülfataz konsantrasyonunun fazla olmasından dolayı hiperöstrojenik ortam oluşturarak, endometriyal hiperplazi ve endometriyal polipe neden olabilmektedir. Miyoma uteri, miyometriyumun kontraksiyonunu etkilediği gibi, endometriyumun bazalinde yer alan spiral arteriollerin de kontraksiyonunu etkileyebilir (98). Miyoma uterili olgularda endometriyal venüler ektazi saptanmıştır. Miyometriyumda bulunan kitle vasküler obstrüksiyona neden olabilir. Bu olay endometriyum ve

miyometriyumdaki venlerin proksimalinde konjesyona neden olur. Tromboz ve endometriyumdaki genişlemiş venler ağır kanamalara neden olabilir (157, 158). Primer menorajide prostaglandinler önemli rol oynamaktadır. Menorajide 6-keto-prostaglandin F1 alfa (6-keto-PGF1 α), prostasiklin (PGI2) metabolitleri, tromboksan B2 (TXB2) ve tromboksan A2 (TXA2) endometriyumda üretilir. Bununla birlikte, menorajili olgularda TXA2 ve PGI2 arasındaki denge bozulmuştur (98). Ağır kanaması olan miyoma uteri olgularında miyom lokalizasyonu sıklıkla submüközdür (153). Miyomu olan hastalarda menstrüel sikluslar arası lekelenme görülebilir (159).

2011 yılında yayımlanan FIGO'nun gebe olmayan reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen anormal uterin kanama sınıflandırmasında etiyolojiler; 'PALM-COEIN' kısaltmasıyla tanımlanmıştır. Etiyolojiler içerisindeki 'L' leiomyomları temsil etmektedir (46, 142)

2.4.7.2. Pelvik Bası Hissi

Miyoma uterinin pelvik organa bası yapması tedavi endikasyonudur. Pelvik basıdan en çok mesane etkilenir. Basıya bağlı olarak sık idrara çıkma ve bazen de idrar inkontinansı görülmektedir. Hatta miyoma uteri akut idrar retansiyonu ve overflow inkontinansa neden olarak ameliyat gerektirebilir. Büyük saplı submüköz miyom vajeni doldurup üretranın miyom ve simfisis arasında sıkışmasına neden olarak idrar retansiyonuna yol açabilir (93). Büyük boyutta miyoma uteri levator hiyatusu genişleterek ve ürogenital diyaframı zayıflatarak, mesane tabanının ve üretra posteriorunun protrüzyonuna neden olabilir (160).

Uterusun anterior duvarında bulunan miyom mesaneye bası yaparak, sık idrara çıkmaya neden olabilir. Eğer anatomik basınçla birlikte inkontinans da görülüyorsa, bu durum miyoma uteriye bağlı intravezikal basınçtaki artış nedeniyledir. Simetrik oluşan uterin büyüme tüm pelvisi doldurarak, üretere bası yapabilir. Eğer enfeksiyon veya böbrekte parankimal hasar yoksa, bu anatomik değişiklikler tümörün çıkartılmasıyla tamamen düzelir. Bununla birlikte; eğer miyomun neden olduğu üriner obstrüksiyon ihmal edilirse, üremi görülebilir (93).

Tümörün çıkartılması ve obstrüksiyonun giderilmesi böbrek fonksiyonunun tekrar düzelmesinde oldukça önemlidir. Miyoma uteri nedeniyle oluşan kronik mesane boynu obstrüksiyonu, mesane duvarının incelmesine ve mesanede büyümeye yol açabilir.

Bağırsak semptomları, mesane semptomlarından daha az sıklıkta gözlenir. Rektuma bası yapan miyoma uteri konstipasyona neden olabilir veya varolan konstipasyonu ağırlaştırabilir. Subseröz saplı miyom, aralıklı ince barsak obstrüksiyonuna neden olabilir (98). Bununla beraber nadir olarak dev miyom bilateral ureterlere bası yaparak böbrek fonksiyonlarını bozabilir. Bası genellikle tek taraflı olup sağ taraftadır. Çünkü solda sigmoid kolon ureteri korur. Miyoma uteri pelvis damarlarında tromboza yol açabilir. Trombozun sebebi bası ya da doku tromboplastinin lokal salınımıdır (161). Pelvik damar basısına bağlı bu hastalarda akciğer embolisi gelişebilir (162).

2.4.7.3. Ağrı

Pelvik ağrı sık görülen bir bulgu olmayıp pelvik kan dolaşımının tıkanması, enfeksiyon sonrası tümör içerisindeki dejenerasyon veya saplı kitlenin torsiyonu sonucu olabilir (163). Miyoma uteri dismenore tarzında, kramp benzeri ağrıya yol açabilir. Saplı submüköz miyom veya serviksten dışarı sarkan miyom bu şekilde ağrıya yol açabilir. Bu tarz miyom “myoma nascens” olarak isimlendirilir (164). Miyomun akut karneöz veya kırmızı dejenerasyonu reproduktif hayat boyunca pek çok periyotta görülür, fakat ağrıya en sık gebelik süresince neden olur. Bununla birlikte, sık rastlanan hiyalin ya da kistik dejenerasyon ağrıya neden olmaz (93).

2.4.7.4. Gebelikle İlişkili Komplikasyonlar

Miyoma uteri gebe kadınların %0,1-3,9’unda görülmektedir. Gebelik sırasında miyomun %80’inin boyut olarak aynı kaldığı veya küçüldüğü saptanmıştır (165). Hastaların %80’inde tek bir miyom bulunur. Uterin miyomatozuslu pek çok hasta gebe kalmakta zorluk yaşamadığı gibi gebeliklerini terme kadar taşımakta da zorluk çekmez. Bu hastalarda abortus imminens, preterm eylem, plasenta dekolmanı, pelvik ağrı, erken membran rüptürü, fetal malprezantasyon, doğum eylem komplikasyonları (doğum eylemi sırasında uterusun yeterince kasılmaması, plasenta retansiyonu, postpartum kanama) riski artmıştır (166). Hastalarda en sık görülen antenatal komplikasyon malprezantasyondur (bu hastaların çoğunda miyom 6 cm’den büyüktür) (167).

Miyoma uteri nedenli spontan abortus insidansı net olarak bilinmemektedir ancak miyomu olan gebelerde yaklaşık 2-3 kat artmış spontan abortus riski mevcuttur. Miyomektomiden önce spontan abortus insidansı ortalama %40 iken miyomektomiden sonra bu oran %20 oranındadır (168). Saplı subseröz miyomların torsiyonu sonucu

enfarktüs gelişimi gebelikte oldukça sıktır. Miyoma uteri pelviste obstrüksiyon ve disfonksiyonel doğuma (uterus kontraksiyonlarının normalin dışında gerçekleşmesi) neden olarak, prezentasyon anomalilerine yol açabilir. Uterin alt segmente yerleşmiş submüköz miyom plasentayı tutarak, plasentanın elle çıkartılmasını gerektirebilir. Ayrıca submüköz miyomda ciddi postpartum hemoraji görülebilir ve hemoraji kontrolü için histerektomi gerekebilir.

Miyoma uterusunun spontan abortusa neden olmasına yönelik değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar; uterusun kan akımında bozulma, endometriyum kan akımında değişiklikler, uterusun iritabilite, gebelik boyunca miyom dejenerasyonu veya miyomun hızlı büyümesi, büyüyen plasenta ve fetüsün uterusun kaviteye uyumunda zorluk, endometriyumun implantasyona ve plasental büyümeye engel olmasıdır (93). Submüköz miyomun üzerindeki ince ve kötü vaskülarizasyonu olan endometriyumda implantasyon yetersiz olabilir. Ayrıca miyoma uterusu olgularda, iki kat artmış sıklıkta malforme fetüs oluştuğu bilinmektedir (98).

Miyomu olan gebelerde önemli bir durum; miyomun çıkarılıp çıkarılmamasıdır (169). Kanada Obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti gebelik süresince miyomektomi kesinlikle önermemektedir (165).

2.4.7.5. İnfertilite

İnfertilitenin yaklaşık %2-3'ünden miyoma uteri sorumludur (170, 153). Buna karşın birçok hastada infertilitenin en önemli sebebi miyoma uteri değildir. Eğer miyom tuba uterusuna bası yapıyorsa, uterusun kaviteyi bozuyorsa; tubal geçişi ve endometriyum fonksiyonunu etkiliyor ise infertiliteye sebep olabilir (128). Miyoma bağlı subfertilite nedenleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir (129). Vollen Hoven ve ark. miyoma uterusu ile ilgili infertilitesi olan 20 hastada miyomektomi sonrası 1 yıl içerisinde gebelik oranlarını %50 olarak belirlemiştir (171). Günümüzdeki bilgiler ışığında, 5 cm'den büyük miyomlar, serviks ve tubal ostiumlara yakın miyomlar, uterusun kaviteyi bozan miyomlar; fertilizasyonu sağlamak için tedavi edilebilir.

Submüköz miyomun infertilite ile ilişkisindeki en önemli verilerden birisi Pritts ve ark. tarafından yapılan meta-analizdir (172). Bu meta-analizde submüköz miyom varlığının implantasyon ve klinik gebelik oranlarını azaltırken, spontan abortus oranını %70 artırdığı bildirilmiştir. Histeroskopik cerrahinin etkinliğini saptamaya yönelik yapılan bir çalışmada, histeroskopik miyomektominin submüköz miyom hastalarında

cerrahi uygulanmayan hastalara göre klinik gebelik oranlarında anlamlı olarak artırdığı (%68,5 artış) tespit edilmiş olup implantasyon oranı ve spontan abortus oranında değişiklik saptanmamıştır (173, 174). Diğer taraftan, cerrahi uygulanan grup miyomu olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında ise klinik gebelik, implantasyon oranı ve spontan abortus açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (174, 175).

Zepiridis ve ark. yaptığı bu prospektif kontrollü çalışmada 12 aylık takip sonucu histeroskopik miyomektomi uygulan hastalarda miyomektomi yapılmayan gruba göre klinik gebelik oranı [13/30 (%43) vs. 6/22 (%27); $p < 0,05$] daha yüksek saptanmıştır (175). Genel olarak bakacak olunursa; submüköz miyom fertilitiyi azaltmaktadır. Histeroskopik cerrahi ile çıkartılmaları, fertilitiyi üzerine pozitif etki sağlayabilir (176).

Miyoma uterusunin fertilitiyi üzerindeki etkisine dair olası mekanizmalar;

I. Endoservikal kanalı tıkayarak, kornulara veya tubal ostiyumlara yakın yerleşip anatomik distorsiyona neden olarak sperm migrasyonunu bozabilir (177).

II. Serviks-tuba mesafesini artırıp spermelerin tubaya ulaşmasını zorlaştırabilir (177).

III. Uterin kavitenin normal yapısını ve endometriyumu etkileyerek implantasyonu engelleyebilir (177).

IV. Uterin kavitenin hacmini ve genişleme kapasitesini azaltarak düşüklere neden olabilir (177).

V. Endometriyumda fokal vasküler bozukluk, enflamasyon, vazoaktif madde salınımı ve lokal androjenlerde artış nedeniyle spontan abortusa neden olabilir (177).

Miyomu olan hastalarda reproduktif sonuçları etkileyen faktör; miyom büyüklüğü, yerleşimi, infertilitiyeye neden olan ek faktörler ve hastanın yaşıdır (177).

Tablo 2.3. Miyoma uterusunin ve subfertilitiyi üzerine etkisi (128).

Disfonksiyonel uterusunin kontraktilite

Endometriyal fokal vasküler bozukluk

Endometriyumda enflamasyon

Vazoaktif maddelerin sekresyonu

Endometriyumda androjen içeriğinde değişim

Fallop tüplerine direkt bası

Genç bir kadında asemptomatik miyom saptandığında bunun infertiliteye neden olup olmayacağı sorusunun cevabı her zaman çok da kolay değildir. Diğer yandan aynı yaşta, benzer yerleşim ve boyutta miyomu olan çocuk sahibi kadınlar da vardır. Miyomektominin masum bir ameliyat olmadığı unutulmamalıdır. Cerrahinin yapışıklıklara neden olabileceği, kanamaya bağlı transfüzyon gerekebileceği, kanamanın kontrol altına alınamaması halinde histerektominin bile söz konusu olabileceği, skarın üzerine plasenta yerleşirse bunun plasenta invazyon kusuruna neden olabileceği ameliyat kararını verirken göz önünde bulundurulmalıdır (177).

2.4.7.6. Diğer Semptomlar

Miyoma uteri, uterin inversiyona ve asite neden olabilir. Subserozal miyoma uteri, serozal yüzeydeki genişlemiş venlerin rüptürüne bağlı, ani intraperitoneal hemorajiye neden olabilir. Miyoma uteride kronik kan kaybına bağlı sıklıkla demir eksikliği anemisi görülmesine rağmen, bazen polisitemi de görülebilir. Polisiteminin etiyolojik nedenleri tümör içerisinde arteriovenöz şantlar ve ekstramedüler hematopoiez odaklarıdır. Ayrıca miyoma uteri üretere bası yaparak renal parankimal basınca neden olursa eritropoezi uyarabilir. Bir başka neden, miyoma uterinin eritropoietin aktivitesinin olmasıdır. Polisitemi olan olgular histerektomi ile tedavi edilmelidir (95).

2.5. Homeobox A10 (Hoxa-10) Geni

Homeobox genleri, HOX genleri olarak bilinen, yüksek oranda korunmuş genlerden oluşan bir grup geni içerir. 1978'de, homeotik bir genin konumu ile konumsal gelişim arasındaki ilişki ilk olarak *Drosophila*'da tanımlanmıştır (178). O zamandan beri, birden fazla HOX geni insanlar da dâhil olmak üzere birçok türde tanımlanmıştır. HOX genleri transkripsiyon faktörleri olarak işlev gören proteinleri kodlar. HOX genlerinin her birinde, 61 amino asitlik bir bölgeyi kodlayan 183-bp'lik yüksek oranda korunmuş bir dizi tanımlanmıştır, bu dizi homeodomain (HD) olarak adlandırılır. Yapısal analizler, HD'nin kendi kendine " helix-turn-helix motifi" adı verilen yapılardan oluştuğunu göstermektedir. Bu yapılanma sayesinde DNA'nın helix-turn-helix şeklinin oluşumu için bağlantı noktalarında görevli olduğu gösterilmiştir. Bu durum HOX genlerinin yüksek oranda korunarak taşındığını göstermektedir. HOX genleri gelişim sürecinde yüksek oranda korunmuştur, embriyonik morfogenez ve farklılaşmada rol almaktadır. *Drosophila melanogaster* (meyvelerin üzerinde bulunan bir tür sinek), HOX genlerinin ilk tanımlandığı organizmadır (178). Farklı HOX genleri vücut

segmentlerinin gelişiminde rol almaktadır. Omurgalı genomları da homeobox gen kümelerini taşır. Diğer tüm böcekler gibi, *Drosophila* da birbirine yakın antennapedia kompleksi (Ant-C) ve bithorax (Bx-C) kompleksi gibi iki kompleks halinde kümelenmiş sekiz HOX genine sahiptir (179).

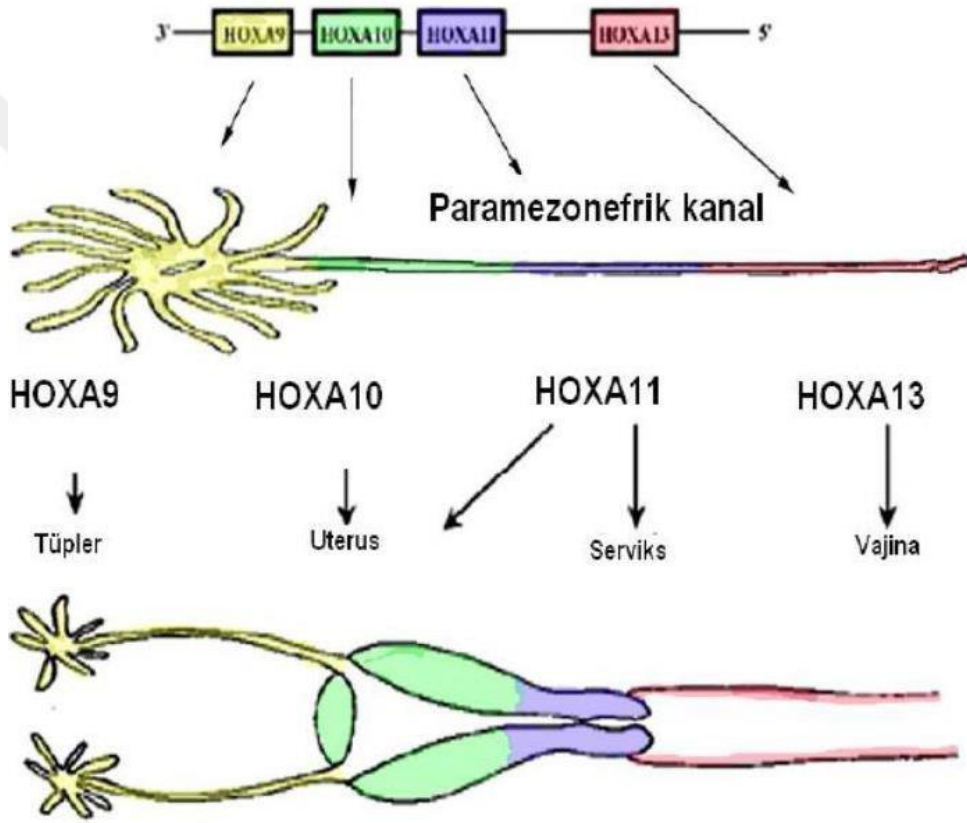
Farelerde ve insanlarda, Hox/HOX genleri, bağlantısız dört genomik lokusta kümelenir, Hox a-d (fare) veya HOX A-D (insan); her lokus 9 ila 13 gen içerir ve dört kümenin tümü toplam 39 HOX geni içerir. Bu dört dizi benzerliğine göre sınıflandırılan paraloglar, farede 6, 11, 15 ve 2. kromozomda ve insanda ise kromozom 7, 17, 12 ve 2'de lokalizedir. Kümelenmiş HOX genlerinin, tek bir ortak ata kümesinin büyük ölçüde kopyalanmasından kaynaklandığına inanılmaktadır. Şu anda, paralogların hiçbirinde 13 gen yoktur, bu nedenle bazı kopyalanmış genler evrim sırasında kaybolmuş olabilir (26). Tüm HOX genleri benzer 183 baz çiftini (bp) taşımaktadır. Bu durum HOX genlerinin yüksek oranda korunarak taşındığını göstermektedir (26, 180). HOX genleri transkripsiyon faktörleridir. Down-stream hedef gende düzenleyici bölgeye yerleşir, transkripsiyonu aktive veya deprese eder. Bu koordine gen ekspresyonu bölgeye özel uygun vücut yapısının oluşumunu sağlar (26). HOX gen mutasyonu veya değiştirilmiş HOX gen ekspresyonuna neden olduğu bilinen Dietilstilbestrol (DES), HOX gen ekspresyonunu değiştirerek Müllerial kusurlara neden olur.

HOX genleri yetişkinlerde endometriyum dokusunun gelişimin temel düzenleyicileridir. HOXA-10 ve HOXA-11 ekspresyonu, endometriyal resepsitivite için gereklidir; azalmış HOXA-10 veya HOXA-11 ekspresyonu, implantasyon oranlarının azalmasına neden olur. HOX gen ekspresyonunun değişmesi hem uterusun gelişimsel anormalliklerine hem de implantasyonu önleyen ve infertiliteye yol açan endometriyal gelişimin bozulmasına neden olur (179, 26). Paramezonefrik kanalın gelişimi boyunca HOX genlerinin farklı ekspresyonları gösterilmiştir. HOXA-9 fallop tüplerinin geliştiği alanda, HOXA-10 uterusun geliştiği alanda, HOXA-11 alt uterin segment ve serviksin geliştiği alanda gösterilmiştir. HOXA-13 üst vajenin geliştiği alanda gösterilmişken, HOXA-12 henüz tanımlanmamıştır (24) (Şekil 2.5).

Bu genlerin hedeflenen mutagenezi, dişi üreme sistemi boyunca bölgeye özgü kusurlarla sonuçlanır. HOXA-10 eksikliği, uterusun ön kısmının homeotik dönüşümüne neden olur. HOXA-13 null embriyoları, hipoplastik ürogenital genital sinüs ve Müllerial kanalının arka kısmında agenezi gösterir. HOXA-11 geni, HOXA-13 geni ile değiştirildiğinde, dişi üreme sisteminde posterior homeotik dönüşüm meydana gelir

(179) Paramezonefrik kanal boyunca kendi alanlarında HOX genlerinin izole edilmesi, yetişkin yapısının oluşumu hakkında yol gösterici olmuştur. Hem fare hem de insan reproduktif dokusunda benzer patern gösterilmiştir (24). HOXA gen kümesinde gelişim sürecinde HOXA-13 mutasyonu saptanan kadınlarda üreme kanalı patolojilerinin görülmesiyle HOX gen ekspresyonunun önemi doğrulanmıştır. Bu kadınların bir kısmı didelfis veya bikornus uterus gibi müllerian kanal füzyon bozuklukları ile “El-ayak-genital sendromu”na sahiptir. El-ayak-genital sendromu (HFGS), distal uzuvları ve genitoüriner sistemi etkileyen nadir, baskın olarak kalıtsal bir durumdur (181-183).

Müllerian Sistem Gelişiminde HOX Gen Kodları



Şekil 2.5. Hox gen kodları (26).

Menstrüel siklus boyunca HOXA-10 ve HOXA-11 endometriyum gland ve stromasında eksprese edilmektedir (33, 19, 24). Bu iki genin fare ve insanda implantasyon için gerekli olduğu düşünülmektedir. HOXA-10 ve HOXA-11 defekti olan farelerde uterin kaynaklı infertilite gözlenmiştir (184, 185). Normal sayıda embriyo oluşuktan sonra HOX gen defekti olmayan farede bu embriyolar yaşayabilmişken, HOXA-10 ve HOXA-11 gen defekli farelerde embriyolar implante olamamıştır (83,

186). Bu sonuçlar HOXA-10 ve HOXA-11'i hedefleyen mutasyonlar sonrasında uterusun implantasyona elverişsiz hale geldiğini ya da uterus normal olmasına rağmen HOX gen defekti nedeniyle her menstrüasyonda implantasyona elverişsiz endometriyum oluştuğuna işaret etmektedir (187-189). Menstrüel siklus boyunca HOXA-10 ve HOXA-11 endometriyunda hem glandlarda hem de stromada eksprese edilir. Midluteal dönemde, implantasyon periodunda her iki HOX geninin ekspresyonu belirgin şekilde artar ve luteal faz boyunca yüksek kalmaya devam eder (26, 19, 24). Menstrüel siklus östrojen ve progesteron hormonları tarafından yönetilmektedir.

2.6. Prokinetisin 1-2 Gen Ailesi

Prokinetisinler (PROK), PROK1 adı verilen ve aynı zamanda endokrin bez kaynaklı vasküler endotelial büyüme faktörü olarak da adlandırılan EGVEGF ile PROK2 veya Bombia variegata 8 (Bv8 olarak da bilinen) olarak adlandırılan iki üyeden oluşan çok işlevli salgılanan bir protein ailesidir. Prokinetisinlerin angiogenezi, hematopoezi, bağırsak kasılmasını, nörogenezi ve ağrı hissini düzenlediği gösterilmiştir (190). Prokinetisinler, PROKR1 ve PROKR2 olarak adlandırılan, G-proteinine bağlı ve birbiriyle yakından ilişkili olan iki reseptör üzerinden etki etmekte; her iki reseptör de PROK1 ve PROK2'yi benzer afinitelerle bağlayabilmektedir.

Prokinetisinler ve reseptörleri, erkek ve dişi üreme yollarında eksprese edilir. PROK1 ve PROKR1 menstrüel döngü boyunca ve ilk trimester desiduada farklı ekspresyon gösterir. PROK1'in artmış endometriyal ekspresyonu, sekresyon fazında gözlenir. Hem PROK1 hem de PROKR1 ilk trimester desiduada artar. PROK1 ve immünohistokimyasal çalışmalar PROKR1'in endometriyumun stromal, endotel ve glandüler epitelyal hücreleri ile miyometriyumdaki düz kas ve endotelial hücrelerinde lokalize olduğunu göstermektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, PROK1-PROKR1 sisteminin erken gebelik oluşumu için önemli olan genleri düzenlediğini göstermiştir. Bu genler arasında lösemi inhibitör faktör (LIF), siklooksijenaz (COX)-2, interlökin-8 (IL-8) ve interlökin-11 (IL-11) bulunur (190).

Son gelişmeler, PROK1 plasenta gelişiminin birçok yönünü etkileyen ve preeklampsi gibi önemli hastalıkların gelişiminde rol oynayan önemli bir endokrin faktör olarak göstermektedir. PROK1 proteini 86 amino asit uzunluğundadır ve kromozom 1p21 üzerinde bulunan üç-eksonlu prok1 olarak adlandırılan bir gen tarafından kodlanır (190-194). Dört ekzonlu PROK2 geni kromozom 3p13'ü alternatif

ekleme ürünü olan iki olgun proteini kodlar: en aktif form olan PROK2, ekzon 3'ten yoksundur ve 81 amino asit içerirken, daha uzun ekleme varyantı PROK2L, 4 ekzonun tamamını ve 102 amino asit içerir. İnsan EG-VEGF/PROK1 ve Bv8/PROK2, %44 aminoasit özdeşliğine sahiptir ve biyoaktiviteleri için gerekli olan iki korunmuş özelliği paylaşır: N-terminal heksapeptidik imza dizisi 'AVITGA' ve beş disülfid köprüsüne bağlanan 10 sistein tortusu (29, 195-200).

PROK'ler çok sayıda biyolojik fonksiyonda yer alır ve çeşitli dokularda ekspresyon edilir. EG-VEGF/PROK1 özellikle over, testis, adrenal bez ve plasentada bol miktarda bulunur (129). Prokinetisin reseptörleri (PROKR1, PROKR2), benzer afinitelerle PROK1 ve PROK2 peptid hormonlarına bağlanan iki G protein-bağlı reseptördür (200-202). Bu reseptörler gastrointestinal düz kas kasılmasına ve anjiogenezise aracılık eder. PROKR1 ve PROKR2 genleri iki farklı kromozom üzerinde yer almasına rağmen, %85 sekans özdeşliğini paylaşır ve proteinler N-terminallerinde en az homolojiye sahiptir (195, 197, 199, 201). Her iki PROK peptidi, her iki PROKR'yi nanomolar aralıkta yüksek afinite ile bağlar. PROKR1 ve PROKR2 proteinleri aminoasit dizisinde % 87 homoloji paylaşır, bu da iki reseptör için benzer aktivasyon mekanizması gösterir; bununla birlikte, her iki PROKR'yi de ifade eden bir hücre tipindeki nihai hücresel tepki, o hücre tipi tarafından ifade edilen G proteinlerinin repertuarına bağlıdır. Prokinetisin reseptör aktivasyonunda rol oynayan farklı sinyal yolları bildirilmiştir (198, 199, 201, 203-205). Bunlar, kalsiyum ve cAMP mobilizasyonu, fosfoinositol döngüsü, mitojenle aktive olan protein kinaz ve Akt fosforilasyonudur. Bugüne kadar, PROK1/PROKR1 sisteminin lokal düzenlemesi hakkında çok az şey bilinmektedir (204). İnsanlarda gebelik dönemi boyunca bu faktörün ve reseptörlerinin ekspresyonunun dinamik profili, plasentadaki ekspresyonlarının hassas bir şekilde kontrol edildiğini göstermektedir. PROK1 ve PROKR1, gebeliğin ilk üç ayında plasental gelişimin kilit bir parametresi olan hipoksi tarafından düzenlenir (38). Her iki gen de promotör bölgelerinde hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'i (HIF-1) bağlayan ve düşük oksijen gerilimi altında ifadelerinin indüklenmesine aracılık eden fonksiyonel bir hipoksi yanıt elemanı içerir (195).

Prokinetisin komplementer DNA (cDNA)'ları ilk kez 2001 yılında Li ve ark. tarafından frog skin secretion protein (Bv8) ile nontoxic protein of mamba snake venom'a olan sekans benzerlikleri sayesinde keşfedilmişlerdir (190, 192). Bu cDNA'lar

insanlarda 86 ve 81 aminoasitlik iki proteini kodlama ve gastrointestinal düz kas hücrelerinin kasılmasında rol almaktadır (190, 206-208).

2.6.1. Prokinetisin Reseptör 1-2

Prokinetisinler aktivitelerini, PROKR1 ve PROKR2 adlı G protein bağlı reseptör ailesine ait iki reseptörle gerçekleştirir (200). Gastrointestinal sistemde PROKR1 ekspresyonu PROKR2'ye göre daha çok olduğu için, prokinetisin fonksiyonunu daha çok PROKR1'in yönlendirdiği düşünülmektedir (200). PROKR1 kromozom 2'de lokalize iken, PROKR2 kromozom 20'de lokalize idir. Bu iki reseptör %87 homoloji gösterir ve genomik yapılarındaki benzerlikler, moleküler evrim sürecinde aynı genden türediklerini düşündürmektedir. Prokinetisin 2'nin, prokinetisin 1'e göre reseptörlerini daha etkili bir şekilde aktive ettiği kanıtlanmıştır. Ayrıca fetal beyinde, PROKR2'nin PROKR1'e göre ekspresyon düzeyinin daha fazla olması, beyin morfogenezinde önemli bir rol oynadığının göstergesi olabilir (201).

Fare beyinde in-situ hibridizasyon tekniği ile yapılan prokinetisin ve PROKR haritalamasında; PROKR2'nin, PROKR1'in aksine; olfaktor bulbusta, serebral kortekste, septum ve hipokampusta, bazal gangliada, amigdalada, talamus ve hipotalamusta yaygın biçimde eksprese edildiği gösterilmiştir (207).

PROK1, endometriyal reseptivite ve plasenta gelişimde anahtar rol oynayarak kadın üreme sisteminde önemli işleve sahiptir. Ayrıca, PROK1 doğrudan endometriyal implantasyon ile ilişkili genlerinin ekspresyonunu artırarak trofoblast tutunmasını artırır, bu PROK1'in implantasyon penceresi sırasında embriyo ve endometriyum arasındaki karşılıklı etkileşimde doğrudan bir rolü olduğunu göstermektedir. Plasentada, PROK1/PROKR sistemi yüksek oranda eksprese edilir ve plasentada anjiyogenez ve trofoblast proliferasyonu gibi birçok fonksiyonda önemli rol oynar. Hamilelik sırasında, PROK1 düzeyi, hamile olmayan kadınlardaki serum düzeyi olan yaklaşık 50 pg/mL'den, ikinci ve üçüncü trimesterin başlangıcındaki (≈ 70 pg/mL) azalmadan önce, gebeliğin ilk üç ayında yaklaşık 250 pg/mL'ye kadar yükselir (209, 210).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, PROK1'in folikül sıvı ve fertilizasyon kültür ortamındaki seviyesinin embriyo kohort kalitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve IVF tedavisi gören kadınlarda gebelik sonucu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (210). Bu veriler, PROK1'in oosit'in fertilizasyonunda ve takiben embriyonun implantasyonunda doğrudan bir rolü olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, PROK1/PROKR

sisteminin overdeki ekspresyonu ve insan folikülogenezindeki rolü hakkında çok az şey bilinmektedir (210).

Karaer ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) olan kadınların endometriyumundaki PROK ve PROKR ekspresyon düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmaya RIF'li on beş hasta ve 15 fertil kontrol dahil edilmiştir. PROK/PROKR mRNA ekspresyonu ve protein lokalizasyonunu belirlemek için sırasıyla gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve immünohistokimya yöntemi kullanılmıştır. PROK1 mRNA seviyesi, fertil kontrollerden elde edilen örneklerle kıyaslandığında, RIF'li kadınlardan elde edilen endometriyal örneklerde 6,09 kat daha yüksek iken; PROKR1 mRNA seviyesi, RIF'li kadınlardan elde edilen endometriyal numunelerde, fertil kontrollerden alınan numunelere göre 2,46 kat daha düşük olduğu tespit edilmiştir (211). PROK2 ve PROKR2 seviyeleri açısından RIF'li kadınlar ile fertil kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda; PROK1/PROKR1 sisteminin ekspresyon düzeyindeki farklılaşmanın, RIF'li kadınların endometriyumundaki anormalliklerden biri olabileceği öne sürülmüştür (211).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Alman İzinler

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'na başvurularak gerekli onay alınmış ve çalışmada moleküler analizlerde kullanılan ticari kitler ve kimyasallar, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından karşılanmıştır (proje no:2019/77, onay tarihi:24.04.2019).

3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Özellikleri ve Klinik Değerlendirmesi

Bu çalışma, prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. Bu tez çalışmasına Haziran 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve histopatolojik olarak **endometriyal polip** tanısı alan 15 hasta ve **miyoma uteri** tanısı alan 21 hasta olmak üzere toplam 36 hasta dahil edildi. Endometriyal polip ve miyoma uteri patolojisi olmayan 23 hasta kontrol grubuna dahil edildi. Standart bir form hazırlanarak her hasta ve kontrol grubunun bilgi ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı ve içeriği anlatılarak sözlü ve yazılı onamları alındı.

Hasta grubu çalışmaya dahil edilme kriterleri; hastanın 20-49 yaş aralığında olması, menstrüel siklusun 19-21. günleri arasında olması, histeroskopi veya salin infüzyon sonografisi veya transvajinal USG ile uterin kavitede endometriyal polip veya miyoma uteri olduğunun belirlenmesi, cerrahi sonrasında endometriyal polip veya miyoma uteri tanısının histopatolojik olarak teyit edilmesi idi.

Kontrol grubu çalışmaya dahil edilme kriterleri; kontrollerin 20-49 yaş aralığında olması, menstürel siklusun 19-21. günleri arasında olması, infertilite öyküsünün olmaması, görüntüleme yöntemleri ile endometriyal polip ve miyoma uteri bulgusunun olmaması, endometriyal örnekleme sonuçlarında endometriyal polip ya da miyoma uteri bulgusunun olmamasıdır.

Çalışmadan dışlama kriterleri; 20-49 yaş aralığı dışında olmak, reproduktif dönemde olmamak, daha önce miyomektomi veya polipektomi geçirme öyküsünün bulunması, menstürel siklusun 19-21. günleri dışında olmaktır.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, gravide, parite, abortus ve yaşayan sayısı, kronik hastalık, eğitim durumu, varsa kullandığı doğum kontrol yöntemi, infertilite süresi sorgulandı.

Tüm hastaların jinekolojik muayene sonrası litotomi pozisyonunda mesane boşaltıldıktan sonra tek bir klinisyen tarafından Voluson (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) ultrasonografi cihazına ait IC5-9-D 7 MHz'lik transduser kullanılarak ultrasonografik muayeneleri gerçekleştirildi. Endometriyal polip ve miyoma uteri şüphesi olan hastalara salin infüzyon sonografi veya histeroskopi veya transvajinal USG uygulanarak tanı doğrulanmaya çalışıldı. Endometriyal polip tanısı transvajinal ultrasonografinin ardından yapılan histeroskopi ile konuldu. Alınan materyaller patolojik değerlendirmeye gönderildi ve histolojik olarak polip tanısı doğrulandı.

Miyoma uteri tanısı olan hasta ve kontrol grubundan endometriyal doku örnekleri probe küretaj (P/C) ile endometriyal polip tanısı konan hastalardan ise endometriyum örnekleri histeroskopi ile menstrüel siklusun 19-21. günleri arasında alındı. Alınan örnekler 1ml RNAlater solüsyonuna koyuldu. Örnekler çalışılana kadar -80 °C de uygun koşullarda saklandı.

İkinci olarak numuneler, immünohistokimya analizi için %10 tamponlu formalin içinde fikse edildi. Biyopsi zamanlaması, belirtilen son adet dönemine göre tarihlendirildi ve Noyes ve ark. tarafından belirlenen kriterlere göre histolojik değerlendirme ile doğrulandı (212).

3.3. cDNA Sentez Protokolü

Ters transkripsiyon işlemi için (RT²), Qiagen firmasının ürettiği cDNA transkripsiyon kiti olan RT² kiti kullanıldı. cDNA sentezi firmanın önerdiği protokol doğrultusunda uygulandı. Özetle, 100 µl'lik PZR tüpüne 2,0 µg toplam RNA, 1 µl primer (4 pmol genspesifik primer), 1 µl dNTP (10 mM) ve toplam hacim 14 µl olacak şekilde bidistile su eklendi, karıştırıldı ve 65 °C'de 15 dakika PZR cihazında ısıtıldı. Bu karışım üzerine 4 µl 5x first strand tamponu, 2 µl DTT, 1 µl distile su, 1 µl RT² ters transkriptaz enzimi eklendi ve karıştırıldı ve PZR cihazında 50 °C'de 60 dakika ve takiben 70 °C'de 15 dakika ısıtıldı, daha sonra da -20 °C'de analiz edilinceye kadar saklandı (211).

3.4 Gerçek Zamanlı PZR Protokolü (RT-PCR)

Gerçek zamanlı PZR cihazı (RT-PCR) olarak, Analiz Qiagen Rotorgene Q (Qiagen, Hilden) modelinde yapıldı. SYBR Green Master Mix (Qiagen) kullanıldı. Reaksiyonlar 25 µl toplam hacimde yapıldı ve Rotor-Disc 72 disk içinde yürütüldü. Bu karışım 5 µl cDNA, 1 µl ileri primer (10 pmol/ul), 1 µl reverse primer (10 pmol/ul), 6.5 uL DNaz/RNaz içermeyen distile su ve 12,5 µl 2x SYBR Green Master Mix'ten oluşmaktaydı. Primerlerin optimizasyonu sonrası PZR şartları; ilk denatürasyon; 95 °C'de 2 dakika, denatürasyon 94 °C'de 15 saniye, bağlanma 60 °C'de 30 saniye olarak oluşturuldu ve döngü sayısı 40 olarak kullanıldı (211). Referans gen olarak ACTB kullanıldı. İlgili primerler için GenBank dizileri Tablo 3.1'de verilmektedir.

Tablo 3.1. Human gen (RT² Primer Asayleri Qiagen).

Pozisyon	Referans sekans numarası	Sembol	Adı
1	NM_032414	PROK1	Prokinetisin 1
2	NM_138964	PROKR1	Prokinetisin receptor 1
3	NM_021935	PROK2	Prokinetisin 2
4	NM_144773	PROKR2	Prokinetisin reseptor 2
5	NM_018951	HOXA-10	Homeobox A10
6	NM_001101	ACTB	Actin beta

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için IBM SPSS 26.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogirov Smirnov testi kullanılarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları için yaş değişkeni ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. İstatistiksel kararlarda $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Araştırma endometriyal polip tanısı alan 15 (%25,4) ve miyoma uteri tanısı alan 21 (%35,5) olmak üzere toplam 36 (%61) hasta; kontrol grubunda ise 23 kişi (%38,9) olmak üzere toplam 59 hasta ile yürütüldü. Endometriyal polip tanısı olan hastaların yaş ortalaması $38,07 \pm 6,57$ yıl iken miyoma uteri tanısı olan hastaların yaş ortalaması $42,67 \pm 3,83$ yıl idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $37,65 \pm 6,03$ yıl iken çalışma grubunun yaş değişkeni ortalaması $40,75 \pm 5,56$ yıl idi. Miyoma uteri ve kontrol grubu yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,01$).

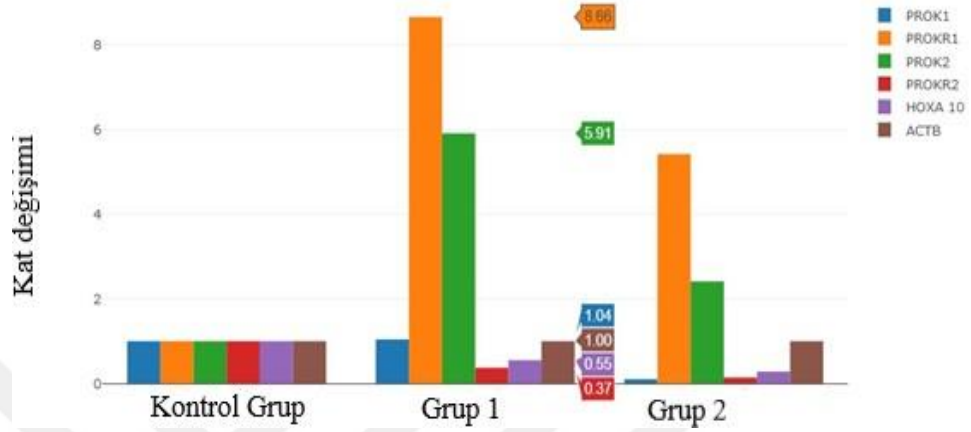
Endometriyal polip tanılı hasta ve kontrol gruplarının endometriyum dokusunda PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 ve ACTB gen ekspresyon düzeyleri Tablo 4.1’ da sunulmuştur.

Tablo 4.1. Endometriyal polip tanısı alan hastaların endometriyum dokusunda PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 gen ekspresyon düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması (kat değişimi)

Grup 1 (Endometriyal polip) Kat değişimi (fold change, 2- $\Delta\Delta Ct$)			
Pozisyon	Gen Sembol	Kat değişimi	P değeri
1	PROK1	1.04	0.827463
2	PROKR1	8.66	0.001925
3	PROK2	5.91	0.136303
4	PROKR2	0.37	0.0054276
5	HOXA10	0.55	0.149883
6	ACTB	1.00	-

Bu çalışmada; endometriyal polip tanılı hastalarda PROKR1 ekspresyonunun 8,66 kat arttığı ($p=0,001925$) ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Endometriyal polip tanılı olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında endometriyum polip tanılı hastalarda PROK2 ekspresyonunun 5,91 ($p=0,13603$) kat arttığı, ama bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0,05$). Ayrıca endometriyal polip tanılı hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, endometriyal polip tanılı hasta grubunda PROKR2 gen ekspresyon düzeyi 0,37 ($p=0,054276$) kat azaldığı

ama bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Endometriyal polip tanılı hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında PROK1, HOXA10 ve ACTB genlerinin ekspresyon düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Endometriyal polip tanılı hasta ve kontrol gruplarının endometriyum dokusunda PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 ve ACTB genlerinin ekspresyon düzeyleri.

Grup 1: Endometriyal polip tanılı hasta grubu

Grup 2: Miyoma uteri tanılı hasta grubu

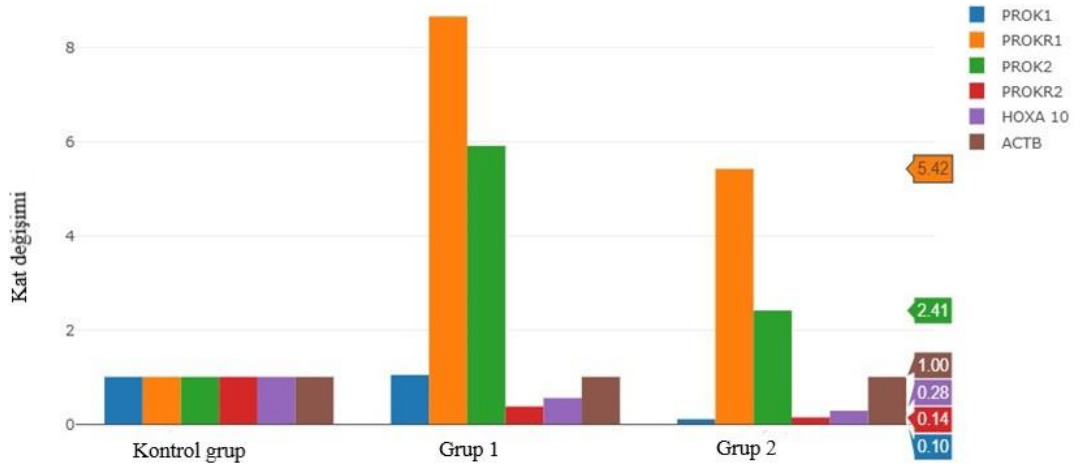
Kontrol grubu

Miyoma uteri tanılı hasta ve kontrol gruplarının endometriyum dokusunda PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 ve ACTB gen ekspresyon düzeyleri Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Miyoma uteri tanısı alan hastaların endometriyum dokusunda PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 gen ekspresyon düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması (kat değişimi)

Grup 2 (Miyoma uteri) Kat değişimi (fold change, 2-$\Delta\Delta Ct$)			
Pozisyon	Gen sembol	Kat değişimi	P değeri
1	PROK1	0.10	0.026141
2	PROKR1	5.42	0.010739
3	PROK2	2.41	0.565634
4	PROKR2	0.14	0.001909
5	HOXA10	0.28	0.004209
6	ACTB	1.00	non

Bu çalışmada miyoma uteri tanılı hastalarda PROKR1 ekspresyonunun kontrollere göre 5,42 kat arttığı ($p=0,010739$) ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Miyoma uteri tanılı olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında miyoma uteri tanılı hastalarda PROK2 ekspresyonunun 2,41 kat arttığı ($p=0,565634$) ama bu artışın istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı gözlemlendi. Miyoma uteri tanılı hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında miyoma uteri tanılı hastalarda PROKR1 0,10 kat ($p=0,026141$), PROKR2 0,14 kat ($p=0,001909$), HOXA10 0,28 kat ($p=0,004209$) genlerinin ekspresyon düzeylerinde azalmış olduğu ve bu azalışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. (Şekil 4.2).



şekil 4.2. Miyoma uteri tanılı hasta grubu ve kontrol gruplarının endometriyum dokusunda PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 ve ACTB genlerin ekspresyon düzeyleri.

Grup 1: Endometriyal polip tanılı hasta grubu

Grup 2: Miyoma uteri tanılı hasta grubu

Kontrol grubu

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya; EP tanısı alan 15 ve miyoma uteri tanısı alan 21 olmak üzere toplam 36 hasta, 23 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar transvajinal USG ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundan endometriyal doku örneği alındı. EP saptanan hastalar histeroskopik polipektomi ile çıkarıldı. Endometriyum doku örnekleri histeroskopi ile menstrüel siklusun 19-21. günleri arasında alındı. Reseptivite markerları olan PROK1, PROKR1, PROK2, PROKR2, HOXA10 ve ACTB genlerin ekspresyon düzeyleri RT-PCR ile saptanarak Kolmogirov Smirnov Testi ile analiz edildi. Endometriyal polip ve miyoma uteri tanısı alan hastalar sağlıklı kontrollerin endometriyum dokusunda, infertilite ile ilişkili genlerin (HOXA-10 ve prokinetisin gen ailesi) ekspresyon düzeyi arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Endometriyal polip ve miyoma uteri tanılı hastaların endometriyum dokusunda PROKR1 gen ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi. Her iki grup arasında diğer genlerin ekspresyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı; miyoma uteri tanılı hastaların endometriyum dokusunda PROK1, PROKR2 ve HOXA-10 gen ekspresyonlarının ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı. PROK2 ve ACTB gen ekspresyon düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Bu veriler ışığında; endometriyal polip ve miyoma uterusunun endometriyumunda, infertilite ile ilişkili genler olan HOXA-10 ve prokinetisin gen ekspresyonlarında değişikliklere neden olduğu saptandı.

5.1. Endometriyal Polip - İnfertilite İlişkisi

Endometriyal polip endometriyumdan köken alan ve bir sap ile endometriyuma bağlı olan, çeşitli büyüklükte, tek veya çok sayıdaki tümöral oluşuma verilen isimdir. Histolojik görünümü endometriyuma benzer, merkezinde bir damar ve damarı çevreleyen glandüler hiperplazi izlenebilir.

Asemptomatik endometriyal poliplerin infertilite üzerine etkileri net değildir. Ancak endometriyal polipler mekanik etkiyle sperm ve embriyo transportunu bozarak, embriyo tutunmasını engelleyerek ya da endometriyal reseptiviteyi azaltarak infertiliteye neden olabilmektedir. Ayrıca polipin sayısı, büyüklüğü ve lokalizasyonu reproduktif sonuçları etkileyebilmektedir (213).

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda semptomatik endometriyal polip görülme oranı %24 olarak bildirilmiştir (63). Endometriyal poliplerin infertilite ile olan ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmakta ve hiç bir çalışma kesin bir yargıya varamamaktadır. Chavez ve ark. özellikle genç infertil olgularda, poliplerin sıklıkla görüldüğü ve infertiliteye sebep olabileceğini bildirmiştir (81). Taylor ve ark. infertil hastalarda ve sterilizasyonunu geri çevirmek isteyen hastalarda endometriyal polip sıklığını benzer oranda raporlamışlardır (214). Sillo-Seidl ve ark'nın 1000 infertil kadını kapsayan çalışmada endometriyal polip saptanma sıklığını %10,8 olarak bildirmiştir (215). Başka bir çalışmada ise tubal faktörü olan infertil hastalarda endometriyal polip prevalansı, tubal faktörü olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (216).

Intrauterin inseminasyon öncesi polip tespit edilen olguların randomize olarak polipektomi yapılarak (gebelik %63,4) veya yapılmayarak (gebelik %28,2) karşılaştırıldığı bir çalışmada, polipektominin gebelik olasılığını yaklaşık iki kat arttırdığı gösterilmiştir (217). Benzer şekilde IVF olgularında yapılan başka bir çalışmada da 2 cm'den küçük endometriyal poliplerin gebelik oranını azaltmadığı buna karşın gebelik kaybını artırabileceği ileri sürülmüştür (109). Endometriyal polipin abortus oranını artırdığına dair çalışmalar olsa da tedavi edilen ve herhangi bir tedavi uygulanmayan grup arasında IVF sonrası gebelik oranı birbirine benzer olarak bulunmuştur (109). Benzer şekilde, IVF sırasında bilinen poliplerle IVF olan hastaların retrospektif bir incelemesinde, gebelik oranı, düşük oranı veya canlı doğum oranı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (217).

5.2. Miyoma Uteri İnfertilite İlişkisi

Miyoma uteri reprodüktif dönemde kadınlarda en sık görülen benign kitle olup prevalansının infertil kadınlarda daha da yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (218). Özellikle submüköz miyomun fertilite üzerinde olumsuz etkisi olduğu ve miyomektomi yapılan kadınlarda gebelik oranlarının yapılmayan gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, kavite ile ilişkisiz miyoma uterinin konsepsiyon üzerine etkisi ve yardımcı üreme teknikleri sonucu üzerine olumsuz etkisi olup olmadığı ile ilgili net bir görüş birliği yoktur. İnfertilite ile kliniğe başvuran hastaların yaklaşık %5 ile 10'unda 1 veya daha fazla miyom bulunmaktadır (218).

Ancak tüm infertilite nedenleri dışlandığında infertil kadınların %1 ile 2'sinde miyom bulunmaktadır (218, 219).

Miyoma uterusun fertilité üzerindeki etkisi en iyi, miyomu olan ve olmayan kadınlardaki IVF sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarla ortaya konmaktadır, çünkü IVF ile fertilitéyi etkileyen diğér faktörlerin etkileri kısmen de olsa kontrol edilebilmektedir. Çok sayıda çalışma, değışen boyut ve yerleşimdeki miyoma uterusun fertilité üzerine etkisini incelemiştir (220-222). Submüköz miyom ve endometriyal kavite kontürünü bozan miyoma uterusun klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı üzerine belirgin olumsuz etkileri olduğuna dair genel bir görüş var iken subseröz miyoma uterusun IVF sonuçları üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir. Ancak, uterusun kavite ile ilişkisi olmayan miyoma uterusun IVF sonuçları üzerine olan etkisi ile ilgili çalışma sonuçları birbiriyle tutarsızdır. Hart R ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada IVF sikluslarında 5 cm'den küçük intramural miyomu olan (ortalama çapı 2,3 cm) olgularda klinik gebelik ve canlı doğum oranında anlamlı bir azalma saptanmıştır (223). Benzer şekilde Khalaf ve ark. ve Levens ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda da miyomu olan kadınlarda 1 yıllık bir dönemde kümülatif gebelik oranının %40-50 oranında azalmış olduğu tespit edilmiştir (224, 225). Buna karşılık, Check JH ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 5 cm boyutunda ve kavite ile ilişkisi olmayan miyoma uteri olan olgularda, klinik gebelik ve canlı doğum oranı açısından bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir (226). Sunkara ve ark. tarafından 19 çalışmayı içeren bir meta-analizde 0,7 cm ile 5 cm arasında değışen büyüklükte, kavite ile ilişkisi olmayan intramural miyomu olan vakalarda klinik gebelik (RR:0,85) ve canlı doğum oranlarında (RR:0,6) anlamlı bir azalma saptanmıştır (227). Bu çalışma sonucunda kavite ile ilişkisi olmayan miyoma uterusun, canlı doğum oranını azaltarak gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğı sonucuna ulaşılmıştır (227). Styer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan açıklanamayan infertilite hastalarında kavite ile ilişkisi olmayan miyoma uterusun klinik gebelik oranını anlamlı olarak azalttığı, buna karşın canlı doğum oranı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (228).

Miyoma uteri mevcudiyeti dışında miyoma uterusun büyüklüğü ve sayısı gibi diğér parametrelerde fertilité açısından kritik öneme sahiptir. Yan L ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada büyük intramural miyomu olanlarda, 2,85 cm'den daha küçük intramural miyomu olanlara kıyasla daha düşük canlı doğum oranı saptanmıştır (229).

Dolayısıyla, kavite ile ilişkisi olmayan intramural miyomu olan hastalarda gebelik oranını etkileyebilecek önemli değişkenlerden biri miyomun büyüklüğüdür. Miyom boyutu 3- 4 cm'den daha büyük olduğunda kadının fertilitate potansiyeli önemli oranda etkilenmektedir (230). Daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi miyoma uterusun fertilitate üzerindeki en belirgin etkisi implantasyonu olumsuz etkilemesidir (227, 231).

İntramural miyoma uterusun fertilitate sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğine dair kanıtlar olsa da miyomektomi yapılmasının sonuçları iyileştirdiği konusu net değildir. Casini ve ark. tarafından yapılan, miyomektomi ve bekleme tedavisini karşılaştırıldığı bir çalışmada 4 cm'den küçük intramural veya subseröz miyomu olan olgularda miyomektominin klinik gebelik oranını etkilemediği saptanmıştır (232). Yakın zamanda yapılan bir derlemede FIGO tarafından yapılan miyoma uterusu sınıflandırmasına göre tip 3 ile 6 arasında miyoma uterusun olan ve çapı 4 cm'den büyük olan miyoma uterusun çıkarılması önerilirken daha küçük miyomanın ancak çok sayıda başarısız IVF denemesinden sonra çıkarılmasının düşünülebileceği vurgulanmıştır (233). Dolayısıyla, kavite ile ilişki olmayan küçük intramural miyoma uterusu olanda rutin miyomektomi yapılmasını destekleyecek kanıta dayalı veri bulunmamaktadır (234). Ayrıca miyometriyal travmaya neden olan miyomektomi operasyonu da riskler barındırmaktadır.

5.3. HOXA-10 - İnfertilite İlişkisi

HOXA-10 geni uterusun, endometriyumun ve endometriyal stromanın gelişiminde rol oynamaktadır. Ekspresyonu östrojen ve progesteron tarafından düzenlenen HOXA-10 geninin erişkin insan endometriyumunda ekspresyonu hem epitelyal hem de stromal hücrelerde menstrüel siklus boyunca devam etmekte ve pik düzeyi midluteal fazda, implantasyon penceresine denk gelen dönemde olmaktadır (18). Bu durum HOXA-10 geninin implantasyonda rolü olabileceğini, uterus reseptivite içinde potansiyel bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (235). Bu gen endometriyal gelişimle ilgili downstream hedef genlerde düzenleyici bölgelere bağlanarak onların transkripsiyonel ekspresyonlarını düzenler (236). İnfertil olgularda implantasyon başarısızlığının ana nedenlerinden biri endometriyal reseptivitedeki bozuluktur ve implantasyon başarısızlıklarının yaklaşık 2/3'ünden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (237, 238). Endometriyal reseptivitenin sağlanmasında HOX genlerinin önemini gösteren kanıtlar hayvan deneylerinden elde edilmiştir. Desidualizasyon

başarılı bir embriyo implantasyonu için kritik öneme sahiptir. HOXA-10 (-/-) fareler, implantasyon alanındaki desidualizasyonundaki bozukluklar nedeniyle infertildir. Siklin D3, hücre siklusu G1 fazında düzenleyici olarak görevli bir proteindir ve implantasyon sürecinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu durum, stromal hücre farklılaşması ve çoğalmasını, böylelikle de desidualizasyonu sağlar. HOXA-10 (-/-) farelerin uterusunda implantasyon sahasında siklin D-3 ekspresyonu belirgin şekilde düşüktür. Bu durum, HOXA-10 (-/-) farelerde implantasyon başarısızlığının sebebinin siklin D3 eksikliğine bağlı gelişen bozulmuş desidualizasyon olduğunu düşündürmektedir. HOXA-10 (-/-) (gen kusuru bulunan) farelerde bozulmuş embriyo implantasyonu nedeni inferilite gözlenmiştir. HOXA-10 (-/-) farelerden normal sayıda embriyo üretebilmektedir. Elde edilen embriyoların, HOX gen kusuru olmayan farelerde implantasyonu başarıyla gerçekleşmiş, HOXA-10 kusurlu farelerde ise implante olamadığı görülmüştür (187). Fare endometriyumu HOXA-10 duyarsızlaştırıcı oligonükleotid ile transfer edildiğinde, kontrol grubuna göre implante olan embriyo sayısında belirgin azalma izlenmektedir. Bu da fare endometriyumunda HOXA-10 gen ekspresyonunun optimal implantasyon için gerekli olduğunun kanıtıdır (239). İnsanlarda ise HOX genlerinin bozulmuş ekspresyonları açıklanamayan infertilite, PKOS, endometriyozis ve tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) olgularında rapor edilmiştir (26, 240, 241). Szczepanska ve ark. yaptığı bir çalışmada açıklanamayan infertilite tanısı alan 15 olgu ile 10 kontrol vakayı karşılaştırdığı çalışmada infertil vakalarda HOXA-10 ve HOXA-11'in transkript seviyesinde anlamlı olarak azaldığı saptanmış ancak HOXA-10 geninin protein seviyesinde değişmediğini, buna karşın HOXA-11 geninin protein seviyesinde arttığını tespit edilmiştir (241). Matsuzaki ve ark.'nın açıklanamayan infertilite, miyoma uteri ve endometriyozis tanısı alan 61 olguda; HOXA-10 gen ekspresyonunun tüm hasta grubunda azaldığı, ancak en düşük azalmanın açıklanamayan infertil hastalarda, en belirgin azalmanın ise yüzeysel peritoneal endometriyozise sahip olgularda görüldüğü bildirilmiştir (242, 243). Tekrarlayan gebelik kayıpları, implantasyon başarısızlıklarının en önemli klinik sonuçlarından biridir. Sarno ve ark. (243) birinci trimester gebelik kaybı yaşayan 23 olgunun desidual hücrelerinde, olasılıkla ortamdaki IL-1 β ve trombinin, HOXA-10 gen ekspresyonunu azalttığını ortaya koymuştur. Tüm bu çalışmalar HOX genlerinin embriyonun implantasyonundaki önemini göstermektedir.

Endometriyozis olgularında HOXA gen ekspresyonundaki değişimler ilgi çekicidir. İnsan çalışmaları, endometriyozisli hastalarda HOXA-10 geninin mid-sekretuar fazda downregüle olduğunu göstermiştir (19, 235, 244). Endometriyozis olgularında implantasyon penceresinde HOXA-10 mRNA seviyesi olması gerektiği gibi bir artış sergilememektedir (98).

İnsan çalışmaları HOXA-10 geni mRNA ve protein ekspresyonunun implantasyon penceresine denk gelen sekretuar fazda, proliferatif faza göre artmış olduğunu göstermektedir (245). Aynı çalışmada endometriyozisli olguların ötopik endometriyum örneklerinde, HOXA-10 mRNA ve protein ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma olduğu gösterilmiştir (245). Benzer bir şekilde Gui ve ark. (235), ise endometriyozisi olan infertil kadınlarla, normal fertil kadınların ötopik endometriyumlarından implantasyon penceresinde aldıkları örneklerde stromal HOXA-10 ekspresyonunun endometriyozisli hastalarda azalmış olduğunu ortaya koydular.

Endometriyozis cerrahisi sonrası HOX genlerinde düzelme olduğunu ve buna bağlı gebelik oranlarında artış rapor eden çalışmalar bulunmamaktadır. Daftary ve ark. (246), hidrosalpenksin cerrahi olarak çıkarılması sonrası endometriyal HOXA-10 gen ekspresyonunda düzelme olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu çalışmalar hastalığın şiddeti ile endometriyal reseptivite ve implantasyon belirteçlerindeki değişimler arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koyamamaktadır (247).

İmplantasyon penceresinde HOX genlerinin özgün rolleri tam anlamıyla anlaşılabilmiş değildir. İn-vivo çalışmalar gebeliğin olmadığı siklusda yapılabilmekte ve böylece endometriyal faktörlerin siklik ekspresyonları takip eden gebelikle ilişkili olamamaktadır. Ayrıca hayvanlarda ya da in-vitro hücre kültüründe yapılan gen supresyon deneyleri, bu belirteçlerin insandaki fonksiyonları üzerine dolaylı kanıtlar sağlamaktadır.

Embriyonun endometriyum ile iletişiminin en yüksek olduğu implantasyon penceresinde IL-1, IL-11, IL-15 gibi sitokinler, TGF ve EGF gibi büyüme faktörleri, müsin (MUC-1), L-selektin, lösemi inhibitör faktör (LIF), siklooksijenaz-2 (COX-2), EMX2, β 3 integrin gibi birçok kimyasal görev yapmaktadır (248). HOXA-10 geninin implantasyondaki vazgeçilmez rolünü hangi hedef genler üzerinden yürüttüğü henüz bilinmiyor olsa da yukarıda belirtilen kimyasallar aracılığı ile etkili olduğu düşünülmektedir. Gelecekte, HOXA-10 gen ekspresyonu bozukluğu tespit edilen

kadınlarda yapılacak gen tedavilerinin, günümüzdeki 'ampirik' tedavi yaklaşımlarına kıyasla 'nokta atışı' bir tedavi olacağı ve hem spontan hem de IVF tedavisinde infertilitenin önemli bir nedeni olan implantasyon başarısızlığını en azından endometriyal nedenlere bağlı olan ayağını ekarte ederek gebelik oranlarını artıracığı ön görülmektedir (248).

Bu tez çalışmasında endometriyal polip tanısı olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında HOXA-10 geninin ekspresyon düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ancak; miyoma uteri tanısı alan hastaların endometriyumunda kontrol grubuna göre HOXA-10 gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir.

HOXA-10, IGFB-1 üzerinde ılımlı bir uyarıcı etkiye sahiptir ve FOXO 1 devreye girdiğinde uyarıcı etki kuvvetlenmektedir (249). Çalışmalar Hox ailesi üyelerinin pre-B-cell lösemi transkripsiyon faktör (PBX) gibi kofaktörlerden etkilendiğini göstermiştir. PBX kofaktörleriyle etkileşimler Hox proteinlerinin kontrolü ve fonksiyonlarında artışa neden olmaktadır. IGFB-1 öncüllerinde çok sayıda HOXA-10 bağlanma alanı bulunmaktadır. Muhtemelen bu bağlanma alanları IGFBP-1 öncüllerinin fonksiyonunu hızlandırmak için FOXO 1 etkisine ihtiyaç duymaktadır. FOXO 1 ve HOXA-10 birbirlerinin DNA bağlantılarında stabilizasyon sağlamaktadır. FOXO 1 ve HOXA gen ekspresyonları sayısız hücre ve dokuda gözlenirken aynı zamanda genlerin regülasyonunda da kritik rol oynarlar. FOXO 1 ve HOX genlerinin birlikte etkileri gen regülasyonunda daha kuvvetli ve özel rol almalarını sağlamaktadır. Hox genlerinin diğer moleküllerle etkileşiminin anlaşılabilmesi tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastaların ve açıklanamayan infertil hastaların tedavi ve tanı sürecinde yeni yöntemlerin geliştirilmesini sağlayacaktır (249, 250).

İntramural miyoma uteri tanısı konan hastalarla, submüköz miyoma uteri tanısı konan hastaların endometriyal HOXA-10 gen ekspresyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, submüköz miyoma uteri tanısı alan hastalarda HOXA-10 mRNA ekspresyonunun belirgin azaldığını bildirilmiştir (213).

Ancak bu çalışmada HOXA-10 ekspresyon düzeyi proliferatif faz boyunca değerlendirilmiştir (213). Buna karşın, daha önceki çalışmalarda HOXA-10 ekspresyonunun midsekretuar fazda proliferatif fazla karşılaştırıldığında daha yüksek

olduğu gösterilmiştir (18). Bu nedenle intramural miyomu olan hastalarda HOXA-10 endometriyal ekspresyonunun midsekretuar fazda değişimi literatürde net değildir.

5.4. Prokinetisin 1-2 - İnfertilite İlişkisi

Prokinetisin 1 olarak da bilinen EG-VEGF geninin dokuya özgü anjiyogenez, inflamatuvar yanıtların modülasyonu ve hematopoezin düzenlenmesi dâhil olmak üzere geniş bir işlev yelpazesine sahip olduğu bilinmektedir (27). Son on yılda prokinetisin sistemi üzerine yapılan yoğun araştırmalar, prokinetisinlerin sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, metabolizma, anjiyogenez, nörogenez, ağrı algısı, kas kasılması, hematopoez, bağışıklık tepkisi ve üreme sistemi dahil olmak üzere bu yolağın dikkat çekici fizyolojik işlevini ortaya çıkarmıştır (204, 251).

PROK1 ve PROK2; beyin, yumurtalık, testis, plasenta, adrenal korteks, periferik kan hücreleri, bağırsaklar, kalp ve kemik iliği dahil olmak üzere bir dizi organda baskın olarak eksprese edilir (251, 252). PROK1 ağırlıklı olarak over, testis, adrenal korteks, plasenta gibi steroidojenik organlarda eksprese edilir (28). PROK2 ise esas olarak merkezi sinir sisteminde ve testislerin nonsteroidojenik hücrelerinde eksprese edilir (253, 254). İnsan üremesi açısından bakıldığında, PROK1'in gonadlar üzerinde düzenleyici etkisi olduğu rapor edilmiştir (205). PROK2 ise olfaktör bulbus gelişimi ve GnRH'nin nöral göçünde önemli bir role sahiptir (255). İnsan over dokusunda PROK1, primordial ve primer foliküllerin granüloza hücrelerinde ve luteal fazın erken ila orta safhası sırasında teka hücrelerinde güçlü bir şekilde eksprese edilir (35, 253). Benzer PROK1 ekspresyon paterni sığır (256) sinomolgus maymunu (*Macaca fascicularis*) ve şempanze (*Pan troglodytes*) (28) gibi primatların over dokusunda da gösterilmiştir. Buna karşılık, PROK2 insan over dokusunda saptanmamıştır (253). PROK1, overe ek olarak endometriyal dokuda da tespit edilmiş, üreme çağındaki kadınların "implantasyon penceresi" süresince maksimum ekspresyon seviyesine ulaştığı bildirilmiştir (252, 257). Buna karşılık, endometriumdaki PROK2 ekspresyonu adet döngüsü boyunca sabit kalır (257). Gebeliğin ilk trimesterinde, PROK1 seviyesi adet döngüsünün midluteal fazına kıyasla desidualize endometriumda daha da artar (32, 38, 258). PROK1 ayrıca term plasentada (sinsitiotrofoblast ve sitotrofoblast hücrelerde), fetal endotelde ve makrofajlarda yüksek oranda eksprese edilir (259). Ancak menopozdan sonra ve endometriyal karsinom hastalarında PROK1 endometriyal dokuda nadiren saptanır (260). PROK1'in over, uterus ve plasentada oynadığı fizyolojik

rol literatürde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (32, 205, 261-263). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, PROK1 endometriyozis, ektopik gebelik ve gebeliğin immün yanıtında rol oynadığını göstermektedir (260, 263-266). PROK1 ayrıca IVF uygulanan hastalarda endometrial reseptiviteyi tahmin etmek için potansiyel bir biyo-belirteç olarak kullanılabilir (32, 266).

PROKR1'in potansiyel olarak atretik foliküllerde ve gerileyen korpus luteumda makrofaj aktivasyonunda rol oynadığını gösterilmiştir (256). Aynı çalışma grubunun daha önce yaptığı bir çalışmada korpus luteumun endotel hücrelerinde stres koşulları altında PROKR2 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını, buna karşın PROKR1 mRNA seviyelerinin değişmediğini bildirilmiştir (267). Testiste her iki reseptör de interstisyel dokunun endotel hücrelerinde eksprese edilir ve Leydig hücrelerinden PROK1'e ve primer spermatozoidlerden PROK2'ye yanıt verilir (253). Ancak PROKR1 ve PROKR2 mRNA seviyesi seks steroid hormon seviyesinden etkilenmemektedir (261). Yapılan çalışmalarda prokinetisinlerin spesifik anjiogenik bir mitojen olduğu ovaryum ve testiste anjiogenezisi teşvik ettiği ve adrenal bezden köken alan endotel hücrelerin çoğalmasını, göçünü ve fenestrasyonunu indüklediği bildirilmiştir (29). Proliferatif faz sırasında endometriyumda, her iki reseptör de bol miktarda eksprese edilir. Ancak endometriyozis gibi patolojilerde, siklusun proliferatif fazında PROKR2 mRNA seviyesi daha da artarken, PROK1 ve PROKR1 değişmeden kaldığı gösterilmiştir (38).

Gebeliğin erken döneminde, insanlarda plasental PROK1 ekspresyonu ilk trimester boyunca güçlüdür. İleri gebelik haftalarında yani 9 ile 12 haftalarında, PROK1 ekspresyonu sinsityotrofoblastlar ve Hofbauer hücrelerinde daha güçlü, sitotrofoblastlarda da hafiftir. PROK1 ekspresyonu ekstravillöz trofoblastlarda bulunmaz. Plasental PROK1 ekspresyonu gebeliğin 8-11. haftalarında en yoğundur ve sonra insanlarda gebeliğin ilk trimesterin sonuna doğru azalır. Gebelik esnasında yüksek PROK-1 düzeyleri, plasantanın PROK-1'in asıl kaynağı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, özellikle erken gebelik esnasında dolaşımdaki PROK-1'in tek kaynağının plaseenta olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte PROK-1'in aynı zamanda menstrüel siklusunun sekresyon (luteal) fazı esnasında korpus luteumun granuloza kökenli hücreleri tarafından aşırı derecede eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu durum korpus luteumun şekillenmesinde bir rolü olan PROK-1'in gonadotropin ile uyarılmış bir gen olarak tanımlanmasına sebep olmuştur (260).

Geçtiğimiz son on yılda yapılan çalışmalar PROK1 ve reseptörleri olan PROKR1 ve PROKR2 nin implantasyon sonrası özellikle plasentadaki rolleri ve moleküler mekanizmaları üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan literatür taramalarında, plasental gelişimde önemli ve esansiyel roller üstlenen bu faktörün preimplantasyon sürecinde uterus dokusunda etki mekanizması, ekspresyonu ve rolleri üzerine yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuç olarak PROKR1 ekspresyonunun özellikle implantasyon öncesi 4. günde artması, implantasyonun meydana geldiği 5. günde azalması ve implantasyon sonrasında 7. günden itibaren tekrar artmaya başlaması bu proteinin gebeliğin sağlıklı şekilde sürdürülebilmesi için gerekli süreçlerde görev aldığını göstermektedir. Ayrıca PROK1 ve PROKR1 proteinlerinin preimplantasyon, implantasyon sırasında ve sonrasında eksprese ediliyor olması bizlere bu proteinlerin bu dönemlerde önemli roller oynadığını akla getirmektedir.

Endometriyum epitel hücrelerindeki PROK1-PROKR1 sinyalinin, epidermal büyüme faktörü reseptörü-MAPK-ERK yolu olan c-Src'nin sıralı fosforilasyonu ile inositol fosfat mobilizasyonunu indüklediği gösterilmiştir (32). Bu nedenle, prokinetisinlerin hücre içi kesin etkilerinin, belirli hücrelerde ve belirli gelişim zamanı içinde reseptörlerin Gq, Gi ve Gs eşleşmesi ile farklı etkileşimleri tarafından belirlenmesi muhtemeldir (259). Bununla birlikte, şu anda prokinetisin sinyalleşmesini düzenleyen diğer G proteinine bağlı reseptörler (GPCR) ile ilişkili literatürde yeterli kanıt yoktur. İnsanda PROK2 ve PROKR2'deki mutasyonlar, sinyalizasyon kaskadı hakkında kritik bilgiler sağlamada son derece yararlıdır. Bu mutasyonların daha fazla incelenmesi, efektörler ve etkileşen proteinler de dahil olmak üzere sinyal yolunun tanımlanmasını ve genişlemesini kolaylaştıracaktır. Bu çalışmalar prokinetisin 2'nin hücreye özgü ve türe özgü biyolojik etkilerini anlamaya yardımcı olmak için önemli bilgiler verebilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; bu varyantlardan PROKR1'in F314F ve I379V ve PROKR2'in V331M, N370N ve T374T alelinin sağlıklı kontrollerde TGK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (27, 28). Aynı çalışmada PROKR2'nin üç varyantının (V331M, N370N ve T374T) kadınları TGK riskinden koruyan spesifik bir haplotip (A-T-A) oluşturduğu raporlanmıştır. PROKR1 I379V ve PROKR2 V331M varyantına sahip bireylerde tekrarlayan gebelik kaybı görülme riskinin daha az olduğu bildirmiştir. Bu verilerin PROK'lerin erken gebelikte koruyucu roller oynayabileceğini göstermektedir (27, 28).

PROKR1 ve PROKR2 polimorfizm ve haplotiplerinin idiyopatik TGK ile ilişkisini yakın zamanda tag-SNP yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir. Abreu ve ark. tarafından yapılan, PROKR1 ve PROKR2 genlerinin tüm kodlama dizilerini analiz ettiklerini ve sırasıyla PROKR1 ve PROKR2'den isimli bir varyant tanımladıklarını rapor etmişlerdir. Ek olarak, bu iki PROKR1-I379V ve PROKR2V331M SNP'lerinin kontrollerde fazla miktarda tespit edildiğini, ayrıca bu iki SNP'nin hücre içi kalsiyum mobilizasyonunu değiştirerek ve hücre invazivliğini kolaylaştırarak hücrenin biyolojik fonksiyonlarını etkilediğini gösterdiklerini bildirmişlerdir (266).

Brouillet ve ark. yaptığı bir çalışmada PROKR1'in hamileliğin erken döneminde sitroblast invazyonunu düzenlediğini öne sürmüştür (196). Bu çalışmada PROKR1-I379V ve PROKR2V331M'nin hücre-hücre adhezyonu üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı, ancak hücre invazyonunu kolaylaştırdığı ortaya konulmuştur. PROKR1, PROKR1 ve PROKR2'nin son zamanlarda insan hamileliğinde enflamatuvar ve immün cevapta kritik roller oynadığını bildirilmiştir (36, 265).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması sonucunda endometriyal polip tanısı alan hastalarda endometriyal PROKR1 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı seviyede artma saptanmıştır. Miyoma uteri tanısı alan hastalarda ise kontrol grubuna göre endometriyal PROKR1 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma, buna karşın PROK1, PROKR2, HOXA10 gen ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Literatürdeki mevcut bilgiler HOXA-10 ve prokinetisinlerin bozulmuş ekspresyon seviyelerinin açıklanamayan infertilite, PKOS, endometriyozis ve tekrarlayan gebelik kayıpları gibi olgularında rapor edilmiştir. HOXA-10 ve prokinetisin gen ailesi, infertilite ile ilişkili genler olarak bilinmekle birlikte bu genlerin fertilitiyi hangi mekanizmalarla etkilediği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Literatürde ilişkili genlerin normal implantasyon sürecinde oynadığı rollerin açıklığa kavuşması ve miyoma uteri ve endometriyal polip gibi hastalıkların implantasyon sürecine ve infertilite ile ilişkisine dair bilgilerin artması hem spontan hem de yardımcı üreme teknikleri tedavisi sonrası implantasyonun artırılması için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabilecektir. İleride gen ekspresyonu bozukluğu tespit edilen kadınlarda yapılacak gen tedavisi, mevcut ampirik tedavi yaklaşımlara kıyasla nokta atışı bir tedavi olacak ve hem spontan hem de IVF tedavisinde infertilitenin önemli bir nedeni olan implantasyon başarısızlığının en azından endometriyal nedenlere bağlı olan ayağını ekarte ederek gebelik oranlarını artırılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology* 2003, 101: 243-250.
2. Fernandez-Parra J, Rodriquez OA, Lopez CS, Parrilla FF, Montoya VF. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet* 2006, 95: 144-8.
3. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000, 21: 180-3.
4. Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999, 94: 516-20.
5. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177: 102-8.
6. Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A. 2500 out patient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol* 1996, 88: 87-92.
7. Costa-Paiva L, Godoy CE Jr, Antunes A Jr, Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-Neto AM. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics *Menopause* 2011, 18(12): 1278-82.
8. Dreisler E, Stampe SS, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009, 33(1): 102-8.
9. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol* 2009, 16: 465-71.

10. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, Mol BWJ. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, 12(12): CD009461
11. Gimpelson R, Rappold H. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158: 489-92.
12. Taylor PJ, Kredentser JV. Diagnostic and therapeutic laparoscopy and hysteroscopy and their relationship to in vitro fertilization. In: PR Brinsden, PA Rainsbury (eds). *A Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*, Parthenon, Carnforth, UK, 1992: 73-92.
13. Frydman R, Eibschitz I, Fernandez H, Hamou J. Uterine evaluation by micro hysteroscopy in IVF candidates. *Hum Reprod* 1987, 2: 481-5.
14. Syrop CH, Sahakian V. Transvaginal sonographic detection of endometrial polyps with fluid contrast augmentation. *Obstet Gynecol* 1992, 79: 1041-3.
15. Hileeto D, Fadere O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol* 2005, 8: 1-6.
16. Dibi RP, Zettler CG, Pessini SA, Ayub AV, De Almedia SB, Silveria GPG. Tamoxifen use and endometrial lesions: hysteroscopic, histological, and immunohistochemical findings in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause* 2009, 16: 293-300.
17. McGinnis W, Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. *Cell* 1992, 24;68(2): 283-302.
18. Taylor HS, Arici A, Olive D, Igarashi P. HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest* 1998, 1;101(7): 1379-84.
19. Taylor HS, Igarashi P, Olive DL, Arici A. Sex steroids mediate HOXA11 expression in the human peri-implantation endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84(3): 1129-35.
20. Magli MC, Largman C, Lawrence HJ. Effects of HOX homeobox genes in blood cell differentiation. *J Cell Physiol* 1997, 173(2): 168-77.

21. Magli MC, Barba P, Celetti A, De Vita G, Cillo C, Boncinelli E. Coordinate regulation of HOX genes in human hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 15;88(14): 6348-52.
22. Raman V, Martensen SA, Reisman D, Evron E, Odenwald WF, Jaffee E, Marks J, Sukumar S. Compromised HOXA5 function can limit p53 expression in human breast tumours. *Nature* 2000, 405: 974-8.
23. Chu MC, Selam FB, Taylor HS. HOXA10 Regulates p53 Expression and Matrigel Invasion in Human Breast Cancer Cells. *Cancer Biology & Therapy* 2004, 3: 568-72.
24. Taylor HS, Vanden Heuvel GB, Igarashi P. A conserved Hox axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes. *Biol Reprod* 1997, 57(6): 1338-45.
25. Çelik Ö. *Yardımcı üreme teknikleri temel klinik ve embriyolojik uygulamalar*. Adana, Nobel Tıp Kitapevi, 2011: 129-36.
26. Eun Kwon H, Taylor HS. The role of HOX genes in human implantation. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1034: 1-18.
27. Su MT, Lin SH, Chen YC, Wu LW, Kuo PL. Prokineticin receptor variants (PKR1-I379V and PKR2-V331M) are protective genotypes in human early pregnancy. *Reproduction* 2013, 146(1): 63-73.
28. LeCouter J, Kowalski J, Foster J, Hass P, Zhang Z, Dillard-Telm L, Frantz G, Rangell L, DeGuzman L, Keller GA. Identification of an angiogenic mitogen selective for endocrine gland endothelium. *Nature* 2001, 412: 877-84.
29. LeCouter J, Lin R, Tejada M, Frantz G, Peale F, Hillan KJ, Ferrara N. The endocrine-gland-derived VEGF homologue Bv8 promotes angiogenesis in the testis: localization of Bv8 receptors to endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100: 2685-90.
30. Gan ES, Tam PK. Prokineticin-signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol* 2008, 40: 1679-84

31. Pasquali D, Rossi V, Staibano S, De Rosa G, Chieffi P, Prezioso D, Mirone V, Mascolo M, Tramontano D, Bellastella A, Sinisi AA. The endocrine-gland-derived vascular endothelial growth factor (EG-VEGF)/prokineticin 1 and 2 and receptor expression in human prostate: Up-regulation of EG-VEGF/prokineticin 1 with malignancy. *Endocrinology* 2006, 147(9): 4245-51.
32. Evans J, Catalano RD, Morgan K, Critchley HO, Millar RP, Jabbour HN. Prokineticin 1 signaling and gene regulation in early human pregnancy. *Endocrinology* 2008, 149: 2877-87.
33. Cillo C, Cantile M, Faiella A, Boncinelli E. Homeobox genes in normal and malignant cells. *J Cell Physiol* 2001, 188(2): 161-9.
34. Ferrara N, Frantz G, LeCouter J, Dillard-Telm L, Pham T, Draksharapu A, Giordano T, Peale F. Differential expression of the angiogenic factor genes vascular endothelial growth factor (VEGF) and endocrine gland-derived VEGF in normal and polycystic human ovaries. *American Journal of Pathology* 2003, 162: 1881-93.
35. Fraser HM, Bell J, Wilson H, Taylor PD, Morgan K, Anderson RA, Duncan WC. Localization and quantification of cyclic changes in the expression of endocrine gland vascular endothelial growth factor in the human corpus luteum. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005, 90: 427-34.
36. Gorowiec MR, Catalano RD, Norman JE, Denison FC, Jabbour HN. Prokineticin 1 induces inflammatory response in human myometrium a potential role in initiating term and preterm parturition. *American Journal of Pathology* 2011, 179: 2709-19.
37. Haouzi D, Mahmoud K, Fourar M, Bendhaou K, Dechaud H, De Vos J, Re`me T, Dewailly D, Hamamah S. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle. *Human Reproduction* 2009, 24: 198-205.
38. Hoffmann P, Feige JJ, Alfaidy N. Expression and oxygen regulation of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor/prokineticin-1 and its receptors in human placenta during early pregnancy. *Endocrinology* 2006, 147: 1675-84.

39. Hoffmann P, Saoudi Y, Benharouga M, Graham CH, Schaal JP, Mazouni C, Feige JJ, Alfaidy N. Role of EG-VEGF in human placentation: physiological and pathological implications. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2009, 13: 2224-35.
40. Linsay J Macdonald , Kurt J Sales, Grant V, Brown P, Jabbour HN, Catalano RD. Prokineticin 1 induces Dickkopf 1 expression and regulates cell proliferation and decidualization in the human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2011, 17(10): 626-36.
41. Barbarisi A, Petillo O, Di Lietto A, Melone MAB, Margarucci S, Cannas M, Peluso G. 17- β -estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase dependent pathway. *J Cell Physiol* 2001, 186: 414-24.
42. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996, 392: 49-53.
43. 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.
44. Fujimato J, Sun WS, Misao R, Sakaguchi H, , Aoki I, Toyoki H, Tamaya T. Expression of estrogen receptor β exon-deleted variant mRNAs in ovary and uterine endometrium. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2003, 84: 133-40.
45. 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.
46. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod* 2004, 10: 207-20.
47. 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 over expressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 169: 78-85.

48. Carlson MB. *Human Embryology and Developmental Biology*, 2.th ed.1993: 375.
49. Jones SW, Jones GS. Anatomy. In: *Novak's textbook of Gynecology*,10th ed. Baltimore, Williams, Wilkins,1981: 1-6.
50. Kayali H, Satiroglu G, Tasyurekli M. *İnsan Embriyolojisi*, İstanbul, 1992.
51. Atasii T, Sahmay S. *Jinekoloji*, İstanbul, 1996.
52. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial Karsinom in: *Blaustein's Pathology of the female genital tract*, 5th. ed. USA, Spinger, 473-533.
53. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, West MD, Kurman RJ. Redrodusibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, and well differentiated carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology* 1998, 22: 1012-19.
54. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977, 125: 477.
55. Nussbaum AR, Sanders RC, Jones MD. Neonatal uterine morphology as seen on real time US. *Radiology* 1977, 125: 477
56. www.createblog.com./indeks.php/t93799.html 2008 erisim tarihi 10.09.2009
57. Gray H. The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. *Anatomy of the human body*, 29 th ed. 1973: 1265-1339.
58. Buckley CH, Fox H. *Biopsy Pathology of the Endometrium*, 2th Ed. London Euston Road, London NW1, 2001: 338.
59. Myers MP, Stolarov JP, Eng C, Li J, Wang SI, Wigler MH, Parsons R, Tonks NK. PTEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, 73 is a dual-specificity phosphatase. *The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997, 94 (17): 9052-7.
60. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliarensis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanelli BC Ittman M, Tyc0 B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Journal of Science* 1997, 275: 1943-7.

61. Ali IU, Schriml LM, Dean M. Mutational Spectra of PTEN/MMAC1 Gene: a Tumor Suppressor With Lipid Phosphatase Activity. *Journal of the National Cancer Institute* 1999, 91 (22): 1922-32.
62. Peterson WF, Novak. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1956, 8: 40-9.
63. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1988, 71: 771-3.
64. Kupfer MC, Schiler VL, Hansen G. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps. *L Ultrasound Med* 1994, 13: 535-9.
65. Shalev J, Meizner I. Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility *Fertil Steril* 2000, 73: 412-7.
66. Mutter G, Lin M, Fitzgerald J, Kum J, Baak J, Lees A. Altered PTEN Expression as a Diagnostic Marker for the Earliest Endometrial Precancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2000, 92: 924-30.
67. Boncinelli E. Homeobox genes and disease. *Curr Opin Genet Dev* 1997, 7(3): 331-7.
68. Fearnhead HO. Getting back on track, or what to do when apoptosis is de-railed: recoupling oncogenes to the apoptotic machinery. *Cancer Biol Ther* 2004, 3(1): 21-8.
69. Kopnin BP. Targets of onkogenes and tümör suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. *Biochemistry (Mosc)* 2000, 1: 2-27.
70. Labazi M, Phillips AC. Oncogenes as regulators of apoptosis. *Essays Biochem* 2003, 39: 89-104.
71. Liu Z, Ma Y, Yang J, Qin H. Upregulated and downregulated proteins inhepatocellular carcinoma: a systematic review of proteomic profiling studies. *OMICS* 2011, 15: 61-71.
72. Corn PG, El-Deiry WS. Derangement of growth and differentiation control in onkogenesis. *Bioessays* 2002, 1: 83-90.
73. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, Col'as E, Llaurad'ó M, Alazzouzi H, Planagum'á J, Lohmann MA, Garcia C, Castellvi J, Cajal R, Moreno AG, Xercavins J, Alameda F, Reventós J. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old Windows. *Journal of Steroid Biochemistry&Molecular Biology* 2008, 108: 221-9.

74. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, van Rees B, Kurman RJ, Ellenson LH. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *American Journal of Cancer Research* 1998, 58: 3254-8.
75. Sharma M, Taylor A, Magos A. Management of endometrial polyps: a clinical review. *Reviews in Gynaecological Practice* 2004, 4: 1-6.
76. Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vavrova I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet* 1999, 262: 133-9.
77. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1996, 15(4): 345-8.
78. Varras M, Akrivis Ch. Large endometrial polyp with sarcomatous stromal components following longterm tamoxifen treatment for breast cancer: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003, 24: 565-8.
79. Gusberg SB. Tamoxifen for breast cancer: Associated endometrial cancer. *Cancer* 1990, 65: 1463-4.
80. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011, 18(5): 569-81.
81. Chavez NF, Garner EO, Khan W, Quade BJ, Sharif NA, Syed F, Stewart EA. Does the Introduction of New Technology Change Population Demographics? Minimally Invasive Technologies and Endometrial Polyps. *Gynecol Obstet Invest* 2002, 54: 217-20.
82. Callen PW. Ultrasound of the uterus. In: Richenberg J, Cooperberg P, editors. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania W.B. Saunders, 2000: 837-8.
83. Koul A, Will'en R, Bendahl PO, Nilbert M, Borg A. Distinct sets of gene alterations in endometrial carcinoma implicate alternate modes of tumorigenesis. *Cancer* 2002, 1;94(9): 2369-79.

84. Feng YZ, Shiozawa T, Miyamoto T, Kashima H, Kurai M, Suzuki A, Konishi. I. BRAF mutation in endometrial carcinoma and hyperplasia: correlation with KRAS and p53 mutations and mismatch repair protein expression. *Clin Cancer Res* 2005, 11(17): 6133-8.
85. Kawaguchi M, Yanokura M, Banno K, Kobayashi Y, Kuwabara Y, Kobayashi M, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D. Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer. *Int J Oncol* 2009, 34(6): 1541-7.
86. Narayan R, Goswamy RK. Transvaginal sonography of the uterine cavity with hysteroscopic correlation in the investigation of infertility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993, 3: 129-33.
87. Chittachoen A, Theppisai U, Linosmita V Manonai J. Sonohysterography in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *J. Obstet Gynecol Res* 2000, 26: 277-81.
88. Maruo T, Matsuo H, Shimomuro Y, Kurachi O, Gao Z. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003, 68: 817-24.
89. Stones RW. Myomas. In: Stones RW(ed). *Expert reviews on current research*. Health Press, 2003: 42-50.
90. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990, 94: 435-8.
91. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta obstet Gynecol Scand* 2000, 79: 202-7.
92. Newbold RR, DiAugustine RP, Risinger JI, Everitt JI, Walmer DK, Parott EC, Dixon D. Advances in uterine leiomyoma research recommendations. *Environ Health Perspect* 2000, 108: 769-73.
93. Rock AJ, Jones WH (eds). *Te Linde's Operative Gynecology* 9th ed. Chap 30. Philadelphia, Williams & Wilkins Lippincott 2003: 753-98.
94. Golan A, Zachalka N, Lurie S, Sagiv R, Glezerman M. Vaginal removal of prolapsed pedunculated submucous myoma: a short, simple and definitive procedure with minimal morbidity. *Arch Gynecol Obstet* 2005, 271: 11-3.

95. Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* 1995, 5: 127-31.
96. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol* 2001, 153: 1-10.
97. Laughlin-Tomasso SK, Hesley GK, Hopkins MR, Brandt KR, Zhu Y, Stewart EA. Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2017, 9(2): 143-8
98. Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T, Maruo T. Upregulation of progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 2192-8.
99. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1999, 90: 967-73.
100. El-Gharib MN, Elsobky ES. Cytogenetic aberrations and the development of uterine leiomyomata. *J Obstet Gynaecol Res* 2010, 1:101-7.
101. Tallini G, Vanni R, Manfioletti G. HMGIC-C and HMGI (Y) immunoreactivity correlates with cytogenetic abnormalities in lipomas, endometrial polyps and is compatible with rearrangement of the HMGI-C and HMGI (Y) genes. *Lab Invest* 2000, 80: 359-69.
102. Levy B, Mukherjee T, Hirschorn K. Molecular cytogenetic analysis of uterine leiomyoma and leiomyosarcoma by comparative genomic hybridisation. *Cancer Genet Cytogenet* 2000, 121: 1-8.
103. Wamsteker K, Emanuel MH, Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol*. 1993, 82: 736-40.
104. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara, Güneş Kitapevi, 1996: 801-10.
105. Krikun G, Mor G, Huang J, Schatz F, Lockwood CJ. Metalloproteinase expression by control and telomerase immortalized human endometrial endothelial cells. *Histol Histopathol* 2005, 20(3): 719-24.

106. Rein MS, Powel WL, Walters FC. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Mol Hum Reprod* 1998, 4: 83-6.
107. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers* 2016, 2: 16043.
108. Ertunc D, Uzun R, Tok EC, Doruk A, Dilek S. The effect of myoma uteri and myomectomy on sexual function. *J Sex Med* 2009, 6(4):1032-8.
109. Lass A, Williams G, Abusheikha N, Brinsden P. The effect of endometrial polyps on outcomes of IVF cycles. *J Assits Reprod and Genet* 1999, 16: 410-5.
110. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterin insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005, 20: 1632-35.
111. Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Invest* 1995, 2: 663-772.
112. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172: 14-8.
113. Brosens I, Deprest J, Dal Cin P, and Van den Berghe H. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas. *Fertil Steril* 1998, 69: 232-5.
114. Enmark E, Gustafsson J-Å. Oestrogen receptors- an overview. *J Int Med* 1999, 246: 133-8.
115. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang H-J, Murakami K, Inoue M. Inhibition of in situ expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuprorelin acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 5405-11.
116. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang H-J, Murakami K, Kasai T, Inoue M. Overexpression of aromatase p450 in leiomyoma tissue is driven primarily through promoter I4 of the aromatase p450 gene (CYP19). *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 2540-8.
117. Murphy LJ, Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev* 1990, 11: 443-53.

118. Nelson KG, Takahashi T, Lee DC, Luetkeke NC, Bossert NL, Ross K, Eitzman BE, Mclachlan JA. Transforming growth factor-alpha is a potential mediator of estrogen action in the mouse uterus. *Endocrinology* 1992, 131: 1657-64.
119. Nissolle M, Donnez J. Medical management of uterine fibroids: short-term therapy with GnRH agonists. In: Brosens I, Lunenfeld B, Donnez J (eds). *Pathogenesis and medical management of uterine fibroids*. Carnforth UK: Parthenon Publishing, 1999: 113-119.
120. Zhu P, Liu X, Luo H, Wang J, Xu L, et al. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine devices (20 µg/day) (LNG-IUD-20) on the morphological structure of the human endometrium: a study of the 84 endometrial factor VIII activity in the women before and after insertion of LNG-IUD-20 by the digital image analysis. *Contraception* 1995, 52: 63-8.
121. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Shimomuro Y, Kurachi O, Gao Z, Wang Y, Spitz IM, Johansson E. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000, 65: 585-92.
122. Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect.* 2000, 108: 791-3.
123. 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.
124. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Society of Gynecological Pathologists* 1985, 4(2): 89-96.
125. Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I. A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1988, 49: 404-9.
126. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Bryd W, Steinkampf MP. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyoma volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76: 1217-23.

127. 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.
128. Nisolle M, Smets M, Malvaux P, Anaf V, Donnez J. Laparoscopic myolysis with the Nd: Yag Laser. *J Gynecol Surg* 1993, 9: 95-9.
129. 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.
130. Fujimoto 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.
131. Matsuo H, Kurachi O, Shimomura Y, Samoto T, Maruo T. Molecular bases for the actions ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma. *Oncology* 1999, 57: 49-58.
132. Van Der Ven LTM, Rohol PJM, Gloudemans T, Van Buul-Offers SC, Welters MJP, Bladergroen BA. Expression of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and IGF binding protein-3 in normal, benign and malignant smooth muscle tissues. *Br J Cancer* 1997, 75: 1631-40.
133. Matsuo H, Maruo T, Somato T. Increased expression of bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up regulation by progesterone, *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 293-9.
134. Yamada T, Nakago S, Kurachi O, Wang J, Takekida S, Matsuo H, Maruo T. Progesterone downregulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod* 2004, 19: 1-7.
135. Ingman WV, Robertson SA. Defining the actions of transforming growth factor beta in reproduction. *Bioessays* 2002, 24: 904-14.
136. Özen İ, Arıcı A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata, *Fertility and Sterility* 2002, 78: 170-4.

137. Nowak RA, Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999, 13: 223-38.
138. Fuji S. Uterine leiomyoma: pathogenesis and treatment. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992, 44: 994-9.
139. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Okamura H, and Mori T. Ultra structural study of cultured smooth muscle cells from uterine leiomyoma and myometrium under the influence of sex steroids. *Gynecol Oncol* 1985, 21: 32-41.
140. Ayhan A, Başaran A. Myoma uteri. İçinde: *Gomel'in Jinekolojisi*, Atar E, Ata B, (Çeviri editörleri). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 181-94.
141. Harma M, Harma M, Serviks uterusinin benign hastalıkları, Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, (Çeviri editörleri). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2006: 827-46.
142. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011, 113(1):3-13.
143. Pınar Tokatlıoğlu blog <https://pinartokatlioglu.com/myom/> 16.06.2016.
144. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği. Myomların Sınıflaması. http://www.ztsrm.org.tr/pro/egitim/tsrm-derlemeler/infertilite_degerlendirilmesinde_ultrasonografi 15.06.2018.
145. Carabias E, Lopez-Pino MA, Dhimes FP, Vargas J. Prutubal cystic leiomyoma: radiologic analyses. *Eur J Radiol* 1995, 20: 28-31.
146. Rader JS, Binette SP, Brandt TD, Sreekanth S, and Chhablani A. Ileal hemorrhage caused by parasitic uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1990, 76: 531-4.
147. Zaitoon MM. Retroperitoneal parasitic uterine leiomyoma causing unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 1986,135: 130-1.
148. Canzonieri V, D'Amore ES, Bartoloni G, Piazza M, Blandamura S, and Carbone A. Leiomyomatosis with vascular invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Arch* 1994, 425: 541-5.

149. Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, and Anderson MC. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect* 2000, 108: 779-84.
150. Prahlow JA, Cappellari JO, and Washburn SA. Uterine leiomyoma as a complication of pregnancy in an intravenous drug user. *South Med J* 1996, 89: 892-5.
151. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 186: 409-15.
152. Weinreb JC, Barkoff ND, Megibow A, Demopoulos R. The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate. *AJR Am J Roentgenol* 1990, 154(2): 295-9.
153. Lacey CG. Benign disorders of the uterine corpus, In: Pernoll ML (ed.) *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 7th ed. New Jersey, Appleton and Lange, 1991: 732-45.
154. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981, 36: 433-45.
155. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The main Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994, 83: 556-65.
156. Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney FA, eds. *Danforth's Obstetrics and Gynecology* 9th ed. Chap 49. Philadelphia, Williams & Wilkins Lippincott, 2003: 869-88.
157. Sehgal N, Haskins AL. The mechanism of uterine bleeding in the presence of fibromyomas. *Am Surg* 1960, 26: 21-3.
158. Faulkner RL. The blood vessels of the myomatous uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1944, 47: 185-97.
159. Cincinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1995, 85(1): 42-7

160. Jourdain O, Descamps P, Abusada N, Ventrillon E, Dallay D, Lansac J, and Body G. Treatment of fibromas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996, 66: 99-107.
161. 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.
162. Carbonne B, Van den Akker M, Villet R, Collard D. Pelvic thrombosis and uterine fibroids. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992, 21: 179-81.
163. Falcone M, Serra P. Massive pulmonary embolism in a woman with leiomyomatous uterus causing pelvic deep venous thrombosis. *Ann Ital Med Int* 2005, 20: 104-7.
164. Jonas HS, Masterson BJ. Giant uterine tumors. Case report and review of the literature. *Obstet. Gynecol* 1993, 82: 736-40.
165. Dgani R, Piura B, Ben-Baruch G, Open M, Glezerman M, Nass D, Czernobilsky B, Yanai-Inbar I, Elchalal U. Clinical-pathological study of uterine leiomyomas with high mitotic activity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998, 77: 74-7
166. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, Fortier M, and Wagner MS. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynecol Can.* 2003, 25: 396-418.
167. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993, 82: 97-101.
168. Hasan F, Arumugam K, Sivanesaratnam V. Uterine leiomyomata in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1991, 34: 45-8.
169. Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum. Reprod* 1999, 14: 1735-40.
170. Barut C, Ulukuş M, Bölüm 30, Uterin Leiomyom ve Myomektomi, *Te Linde's Operative Gynecology* dokuzuncu basım Türkçe, Tavmargen E, İzmir, Güven Kitabevi, 2005: 693-730.

171. Vollenhoven BJ, McCloud P, Shekleton P, McDonald J, Healy DL. An open study of luteinizing hormone releasing hormone agonists in infertile women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol* 1993, 7: 57-61.
172. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001, 56(8): 483-91.
173. Bergmann CI, Veinberg RA. Oncogenic activation of the neu-encoded receptor protein by point mutation and deletion. *EMBO J* 1988, 7: 2043-52.
174. Pekcan MK, Bostancı Eİ, Tokmak A, Uygur DŞ, Taşçı Y. İnfertil Kadınlarda Miyomektomi Sonrası Klinik Gebelik Oranlarını Etkileyen Faktörler: Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma. *Med Bull Haseki* 2018, 56: 222-7.
175. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016, 34: 66-73.
176. Capmas P, Levailant JM, Fernandez H. Surgical techniques and outcome in the management of submucous fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013, 25(4): 332-8.
177. American Society for Reproductive Medicine a Practice Committee Report. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008, 90: S125-30.
178. Makker A, Goel MM, Nigam D, Bhatia V, Mahdi AA, Das V, Pandey A. Endometrial Expression of Homeobox Genes and Cell Adhesion Molecules in Infertile Women with Intramural Fibroids During Window of Implantation. *Reprod Sci* 2017, 24(3): 435-44.
179. Du H, Taylor HS. The role of Hox genes in female reproductive tract development, adult function, and fertility. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015, 6(1): a023002.
180. Eun Kwon H, Taylor HS. The role of HOX genes in human implantation. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1034: 1-18.
181. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011, 95(3): 1133-6.
182. Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in hand foot genital syndrome. *Nat Genet* 1997,15(2): 179-80.
183. Dollé P, Izpisúa-Belmonte JC, Brown JM, Tickle C, Duboule D. HOX-4 genes And the morphogenesis of mammalian genitalia. *Genes Dev* 1991, 5(10): 1767- 7.

184. Warot X, Fromental-Ramain C, Fraulob V, Chambon P, Dollé P. Gene dosage dependent effects of the Hoxa-13 and Hoxd-13 mutations on morphogenesis of the terminal parts of the digestive and urogenital tracts. *Development* 1997, 124(23): 4781-91.
185. Satokata I, Benson G, Maas R. Sexually dimorphic sterility phenotypes in Hoxa 10-deficient mice. *Nature* 1995, 30: 374(6521): 460-3.
186. Hsieh-Li HM, Witte DP, Weinstein M, Branford W, Li H, Small K, Potter SS. Hoxa11 structure, extensive antisense transcription, and function in male and female fertility. *Development* 1995, 121(5): 1373-85.
187. Maxwell GL, Risinger JI, Gumbs C, Shaw H, Bentley RC, Barrett JC, Berchuck A, Futreal PA. Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Research* 1998, 58: 2500-3.
188. Benson GV, Lim H, Paria BC. Mechanism of reduced fertility in Hoxa-10 mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal Hoxa-10 expression. *Development* 1996, 122: 2687-96.
189. Akam M. Hox and HOM: homologous gene clusters in insects and vertebrates. *Cell* 1989, 57(3): 347-9.
190. Cook IH, Evans J, Maldonado-Pérez D, Critchley HO, Sales KJ, Jabbour HN. Prokineticin-1 (PROK1) modulates interleukin (IL)-11 expression via prokineticin receptor 1 (PROKR1) and the calcineurin/NFAT signalling pathway. *Mol Hum Reprod* 2010, 16(3): 158-69.
191. Schweitz H, Pacaud P, Diochot S, Moinier D, Lazdunski M. MIT(1), a black mamba toxin with a new and highly potent activity on intestinal contraction. *FEBS Lett* 1999, 461(3): 183-8.
192. Li M, Bullock CM, Knauer DJ, Ehlert FJ, Zhou QY. Identification of two prokineticin cDNAs: recombinant proteins potently contract gastrointestinal smooth muscle. *Mol Pharmacol* 2001, 59: 692-8.
193. Le Couter J, Ferrara N. EG-VEGF and the concept of tissue-specific angiogenic growth factors *Semin Cell Dev Biol* 2002, 13(1): v3-8.
194. Attramadal H. Prokineticins and the heart: diverging actions elicited by signalling through prokineticin receptor-1 or -2. *Cardiovasc Res* 2009, 81: 3-4.

195. Martin C, Balasubramanian R, Dwyer AA, Au MG, Sidis Y, Kaiser UB, Seminara SB, Pitteloud N, Zhou QY, Crowley WF Jr . The role of the prokineticin 2 pathway in human reproduction: evidence from the study of human and murine gene mutations. *Endocr Rev* 2011, 32(2): 225-46.
196. Brouillet S, Hoffmann P, Feige JJ, Alfaidy N. EG-VEGF: a key endocrine factor in placental development. *Trends Endocrinol Metab* 2012, 23(10): 501-8.
197. Chen J, Kuei C, Sutton S, Wilson S, Yu J, Kamme F, Mazur C, Lovenberg T, Liu C. Identification and pharmacological characterization of prokineticin 2 beta as a selective ligand for prokineticin receptor 1. *Mol. Pharmacol* 2005, 67: 2070-6.
198. Kaser, A. Winklmayr M, Lepperdinger G, Kreil G. The AVIT protein family. Secreted cysteine rich vertebrate proteins with diverse functions. *EMBO Rep* 2003, 4(5): 469-73.
199. Lin, R. LeCouter J, Kowalski J, Ferrara N. Characterization of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor signaling in adrenal cortex capillary endothelial cells. *J Biol Chem* 2002, 277(10): 8724-9.
200. Masuda Y, Takatsu Y, Terao Y, Kumano S, Ishibashi M, Michiko S, Fukusumi A, Watanabe T, Shintani Y, Yamada T, Hinuma S, Hinuma N, Ohtaki T, Onda H, Fuji M. Isolation and identification of EG-VEGF/prokineticins as cognate ligands for two orphan G-protein-coupled receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 293: 396-402.
201. Lin DC, Bullock CM, Ehlert FJ, Chen JL, Tian H, Zhou QY. Identification and molecular characterization of two closely related G protein-coupled receptors activated by prokineticins/endocrine gland vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 2002, 277: 19276 -80.
202. Soga, T, Matsumoto S, Saito T, Oda T, Hiyama H, Takasaki J, Kamohara M, Ohishi T, Matsushime H, Furui K. Molecular cloning and characterization of prokineticin receptors. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002, 1579: 173-9.
203. Canto P, Munguia P, Söderlund D, Castro JJ, Mendez JP. Genetic analysis in patients with Kallmann syndrome: coexistence of mutations in prokineticin receptor 2 and KAL1. *J Androl* 2009, 30: 41-5

204. Negri L, Lattanzi R, Giannini E, Melchiorri P. Bv8/ prokineticin proteins and their receptors. *Life Sci* 2007, 81: 1103-16.
205. Maldonado-Pe´rez D, Evans J, Denison F, Millar RP, Jabbour HN. Potential roles of the prokineticins in reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 2007, 18: 66 -72.
206. Ng KL, Li JD, Cheng MY, Leslie FM, Lee AG, Zhou QY. Dependence of Olfactory Bulb Neurogenesis on Prokineticin 2. *Signaling, Science* 2005, 308(5730): 1923-7.
207. Cheng MY, Leslie FM, Zhou Q. Expression of prokineticins and their receptors in the adult mouse brain, *The Journal of Comparative Neurology* 2006, 498(6): 796-809.
208. Hu, W, Li J, Zhang, C, Boehmer, L, Siegel JM, Zhou, Q. Altered circadian and homeostatic sleep regulation in prokineticin 2- deficient mice. *Sleep* 2007, 30(3): 247-56.
209. Urayama K, Dedeoglu DB, Guilini C, Frantz S, Ertl G, Messaddeq N, Nebigil CG. Transgenic myocardial overexpression of prokineticin receptor-2 (GPR73b) induces hypertrophy and capillary vessel leakage. *Cardiovascular Research* 2009, 81: 28–37.
210. Alfaidy N, Hoffmann P , Gillois P, Gueniffey A , Lebayle C , Garçin H , Cadi CT, Bessonnat J, Coutton C, Villaret L , Quenard N , Bergues U , Feige JJ, Hennebicq S , Brouillet S. PROK1 Level in the Follicular Microenvironment: A New Noninvasive Predictive Biomarker of Embryo Implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101(2):435-44.
211. Karaer A, Tuncay G, Uysal O, Sevimli TS, Şahin N, Karabulut U, Sarıboyacı AE. The role of prokineticins in recurrent implantation failure. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020, 49 (9): 101835.
212. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 1975, 122: 262-3
213. Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2010, 93(6): 2027-34.

214. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas and endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2019, 111(4): 629-40.
215. Sillo-Seidl G. The analysis of the endometrium of 1000 sterile women. *Hormones* 1971, 2: 70-5.
216. Athanassiadou P, Petrakakou E, Liossi A, Nakopoulou L, Zerva C, Dimopoulos A, Athanassiades P. Prognostic significance of p53, bcl-2 and EGFR in the carcinoma of the endometrium. *Acta Cytologica* 1999, 43: 1039-44.
217. Lee EJ, Kim TJ, Kim DS, Choi CH, Li JW, Lee JH, Bae DS, Kim BG. p53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial cancer: a clinicopathologic study of 131 cases and literature review. *Gynecologic Oncology* 2010, 116 (3): 533-8.
218. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?. *Hum Reprod* 2002, 17(6): 1424-30.
219. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol* 2010, 62(3): 225-36.
220. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998, 70(4): 687-91.
221. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998, 13(1): 192-7.
222. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995, 10(10): 2576-8.
223. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001, 16(11): 2411-7.
224. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Human reproduction* 2006, 21(10): 2640-4.

225. Levens, ED, Stegman BJ, Feinberg EC, Larsen FW. Ultrasonographic characteristic of the endometrium among patients with fibroids undergoing ART. *Fertil Steril* 2008, 89(4): 1005-7.
226. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002, 17(5): 1244-8.
227. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction* 2010, 25(2): 418-29.
228. Styer AK, Jin S, Liu D, Wang B, Polotsky AJ, Christianson MS, Vitek W, Engmann L, Hansen K, Wild R, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, christy A, Diamond MP, Eisenberg E, Zhang H, Santoro N. Association of uterine fibroids and pregnancy outcomes after ovarian stimulation-intrauterine insemination for unexplained infertility. *Fertility and sterility* 2017, 107(3): 756-62.e3.
229. Yan L, Yu Q, Zhang YN, Guo Z, Li Z, Niu J, Ma J. Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2018, 109(5): 817-22.e2.
230. Yan L, Ding L, Li C, Wang Y, Tang R, Chen ZJ. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2014, 101(3): 716-21.
231. Wyndham N, Marin Figueira PG, Patrizio P. A persistent misperception: assisted reproductive technology can reverse the "aged biological clock". *Fertility and sterility* 2012, 97(5): 1044-7.
232. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecological Endocrinology* 2006, 22(2): 106-9.
233. Galliano D, Bellver J, Diaz-Garcia C, Simon C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Human reproduction update* 2015, 21(1): 13-38.

234. Surrey ES. Impact of intramural leiomyomata on in-vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003, 15(3): 239-42.
235. Gui Y, Zhag J, Yuan L. Regulation of HOXA 10 and its expression in normal and abnormal endometrium. *Mol Hum Reprod* 1999, 5: 866-73.
236. Xu B, Geerts D, Qian K, Zhang H, Zhu G. Myeloid ecotropic viral integration site 1 (MEIS) 1 involvement in embryonic implantation. *Hum Reprod* 2008, 23(6): 1394-406.
237. Jana SK, Banerjee P, Mukherjee R, Chakravarty B, Chaudhury K. HOXA-11 mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2013, 30(11): 1505-12.
238. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update* 2011, 17(2): 242-53.
239. Bagot CN, Troy PJ, Tylor HS. Alteration of maternal HOXA-10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Ther* 2000, 7: 1378-84.
240. He H, Li T, Yin D, Liu R, Chen Q, Wang J, Zhong G, Pu D. HOXA10 expression is decreased by testosterone in luteinized granulosa cells in vitro. *Mol Med Rep* 2012, 6(1):51-6
241. Szczepańska M, Wirstlein P, Luczak M, Jagodzinski P, Skrzypczak J. Expression of HOXA-10 and HOXA-11 in the endometria of women with idiopathic infertility. *Folia Histochem Cytobiol* 2011, 49(1): 111-8.
242. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C Pouly J, Mage G. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod* 2009, 24(12): 3180-7.
243. Sarno J, Schatz F, Huang SJ. Thrombin and interleukin-1beta decrease HOX gene expression in human first trimester decidual cells: implications for pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 2009, 15(7): 451-7.
244. Wei Q, St Clair JB, Fu T. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009, 91: 1686-91.

245. Lu H, Yang X, Zhang Y, Lu R, Wang X. Epigenetic disorder may cause down regulation of HOXA 10 in the eutopic endometrium of fertile women with endometriosis. *Reprod Sci* 2013, 20(1): 78-84.
246. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, Bukulmez O, Arıcı A, Taylor HS. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2007, 87(2): 367-72.
247. Timeva T, Shterev A, Kyurkchiev S. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium. *J Reprod Infertil* 2014, 15(4): 173-83.
248. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Tanikawa M, Onohara Y, Terakawa N. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1998, 69(5): 924-30.
249. Kim JJ, Fazleabas AT. Uterine receptivity and implantation: the regulation and action of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), HOXA10 and forkhead transcription factor-1 (FOXO-1) in the baboon endometrium. *Reprod Biol Endocrinol* 2004, 16;2: 34.
250. Lessey BA, Castelbaum AJ, Wolf L, Greene W, Paulson M, Meyer WR, Fritz MA. Use of integrins to date the endometrium. *Fertil Steril* 2000, 73(4): 779-87.
251. Negri L, Lattanzi R, Giannini E, Canestrelli M, Nicotra A, Melchiorri P. Bv8/prokineticins and their receptors. A new pronociceptive system. *Int Rev Neurobiol* 2009, 85: 145-57.
252. Ngan ES, Tam PK. Prokineticin signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol* 2008, 40: 1679-84.
253. Ferrara N, LeCouter J, Lin R, Peale F. EG-VEGF and Bv8: a novel family of tissue restricted angiogenic factors. *Biochim Biophys Acta* 2004, 1654: 69-78.
254. Cheng MY, Bittman EL, Hattar S, Zhou QY. Regulation of prokineticin 2 expression by light and the circadian clock. *BMC Neurosci* 2005, 6: 17.
255. Puvarel S, Nakatani H, Parras C, Soussi-Yanicostas N. Prokineticin receptor 2 expression identifies migrating neuroblasts and their subventricular zone transient-amplifying progenitors in adult mice. *J Comp Neurol* 2009, 512(2): 232-42.

256. Kisliouk T, Friedman A, Klipper E, Zhou QY, Schams D, Alfaidy N, Meidan R. Expression pattern of prokineticin 1 and its receptors in bovine ovaries during the estrous cycle: involvement in corpus luteum regression and follicular atresia. *Biol Reprod* 2007, 76: 749-58.
257. Battersby S, Critchley HO, Morgan K, Millar RP, Jabbour HN. Expression and regulation of the prokineticins (endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor and Bv8) and their receptors in the human endometrium across the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2463-9.
258. Hoffmann P, Feige JJ, Alfaidy N. Placental expression of EG-VEGF and its receptors PKR1 (prokineticin receptor-1) and PKR2 throughout mouse gestation. *Placenta* 2007, 28: 1049-58.
259. Denison FC, Battersby S, King AE, Szuber M, Jabbour HN. Prokineticin-1: a novel mediator of the inflammatory response in third-trimester human placenta. *Endocrinology* 2008, 149: 3470-7.
260. Ngan ES, Lee KY, Yeung WS, Ngan H, Ng EH, Ho PC. Endocrine gland derived vascular endothelial growth factor is expressed in human peri-implantation endometrium, but not in endometrial carcinoma. *Endocrinology* 2006, 147: 88-95.
261. Lannagan TR, Wilson MR, Denison F, Norman JE, Catalano RD, Jabbour HN. Prokineticin 1 induces a pro-inflammatory response in murine fetal membranes but does not induce preterm delivery. *Reproduction* 2013, 146(6): 581-91.
262. Lee KF, Lee YL, Chan RW, Cheong AW, Ng EH, Ho PC, Yeung WS. Up-regulation of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor but not vascular endothelial growth factor in human ectopic endometriotic tissue. *Fertil Steril* 2010, 93: 1052-60.
263. Tiberi F, Tropea A, Apa R, Romani F, Lanzone A, Marana R. Prokineticin 1 mRNA expression in the endometrium of healthy women and in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010, 93: 2145-9.
264. Shaw JL, Denison FC, Evans J, Durno K, Williams AR, Entrican G, Critchley HO, Jabbour HN, Horne AW. Evidence of prokineticin dysregulation in fallopian tube from women with ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility* 2010, 94: 1601-8.e1.

265. Podlovni H, Ovadia O, Kisliouk T, Klipper E, Zhou QY, Friedman A, Alfaidy N, Meidan R. Differential expression of prokineticin receptors by endothelial cells derived from different vascular beds: a physiological basis for distinct endothelial function. *Cell Physiol Biochem* 2006, 18: 315-26.
266. Abreu AP, Trarbach EB, de Castro M, Frade Costa EM, Versiani B, Matias Baptista MT, Garmes HM, Mendonca BB & Latronico AC. Loss of function mutations in the genes encoding prokineticin-2 or prokineticin receptor-2 cause autosomal recessive Kallmann syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008, 93: 4113-8.
267. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(1): 238-43.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı





