

ÖNSÖZ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı asistanı olarak göreve başladığım ilk andan itibaren, eğitim ve öğrenimim süresince yetişmemi sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Ergün Onur'a teşekkürlerimi sunmayı bir boç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında ve eğitimimin ilk aşamasından itibaren bana yol gösteren, emek ve yardımlarını hiç esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Ali Rıza Odabaşı'na, eğitim ve öğrenimimde büyük katkısı olan, bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan Yüksel'e, asistanlık eğitimim süresince desteğini ve yardımlarını hiç esirgemeyen bilgi ve pratik deneyimlerinden her zaman yararlandığım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Samet Kafkas'a ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince gösterdikleri sabır ve derin hoşgöründen dolayı bütün hocalarıma ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince yanımda olan desteğini, yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve becerilerinden yaralandığım Yrd. Doç. Dr. Selda Demircan'a ayrıca teşekkür ederim.

İstatistik konusunda değerli yardımlarını esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan Yüksel'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Meteoğlu'na, tüm araştırma görevlilerine ve tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Tez hastalarımın poliklinik takiplerinde bana yardımcı olan ve büyük emekleri geçen asistan arkadaşlarıma ve çeviri katkılarından dolayı Dr.SümeYra Nergiz'e çok teşekkür ederim.

Eğitimim ve öğrenimim süresince beraber çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlilerine, ebe ve hemşire arkadaşlarıma, tüm klinik personeline şükranlarımı sunarım.

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

- SİMGE VE KISALTMALAR.....
- GİRİŞ.....
- GENEL BİLGİLER.....
- MATERYAL VE METOD.....
- BULGULAR.....
- TARTIŞMA.....
- SONUÇLAR.....
- ÖZET.....
- KAYNAKLAR.....

SİMGE VE KISALTMALAR

Ö	: Östrojen
ÖR	: Östrojen Reseptörü
ÖR - α ,	: Alfa Östrojen Reseptörü
ÖR - β	: Beta Östrojen Reseptörü
CEE	: Konjuge kısrak (= ekin; equine) östrojen
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
P	: Progesteron
PR	: Progesteron Reseptörü
PR - α ,	: Alfa Progesteron Reseptörü
PR - β	: Beta Progesteron Reseptörü
GnRH	: Gonadotropin Releasin Hormon
GnRH-a	: Gonadotropin Releasin Hormon Agonisti
SRC	: Steroid Receptor coaktivator
FSH	: Folikül Stümüle Edici Hormon
LH	: Lüteinize Edici Hormon
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
bFGF	: Basic fibroblast growth factor
EGF	: Epidermal growth factor
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
IGF	: İnsulin-Like Growth Factor
HBGF	: Heparin-Binding Growth Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
Hb	: Hemogram
Htc	: Hematoktrit
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences
SERM	: Selektif östrojen reseptör modülatörü
HDL	: Yüksek densiteli lipoprotein
IU	: İnternasyonal unite
ml	: mililitre
mm	: milimetre
pg	: pikogram

GİRİŞ

Myomlar, myometriyal düz kas hücrelerinden köken alır. İçerdikleri bağ doku ve myometriyal elemanlara göre, fibromyom, leiomyom veya fibroid olarak ta adlandırılırlar. Otuz beş yaş üstü kadınlarda, yaklaşık %30 oranında görülürken (1), otopsi incelemelerinde bu oran %75'e yükselir (2).

Myomlar, klinikte en çok anormal vajinal kanama, pelvik ağrı ve bası hissi gibi semptomlar oluşturur (3). Bununla birlikte myomlu hastaların çoğunun asemptomatik olduğu gözlenir (4). Histerektomilerin en sık nedeni, %29 ile myomlardır (5).

Myomların patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genetik yatkınlık (6,7), steroid hormon konsantrasyonu ve büyüme faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan fibrotik süreç ve anjiyogenezisin (8) ve %40-50 oranında kromozomal anomalilerin (9) sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.

Myomlar, hormona duyarlıdır. Oluşum ve büyüme süreçlerinde, östrojen ve progesteron hormonları ve bu hormonların reseptörleri rol oynar (10). Özellikle östrojenin, promotör rol oynadığı ve myom proliferasyonunda etkili olduğu öne sürülmektedir (11).

Myomların radikal tedavisi, cerrahidir. Ancak sex steroidlerinin myom etiyopatogenezindeki rolüne ilişkin veriler arttıkça, cerrahi yerine, yeni medikal tedavi seçenekleri geliştirilmektedir. Bu amaçla, seçilmiş olgularda, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, oral kontraseptifler, antiprogesterinler, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), androjenler ve gonadotropin releasing hormon analogları (GnRH-a) gibi alternatif tedaviler önerilmiştir (8).

Bu tedavi seçeneklerinden GnRH analogları, kendi reseptörleri üzerinde down regülasyon yaparak, hipofizer gonadotropin sekresyonunu ve ovaryan östrojen-progesteron sekresyonunu inhibe eder (12); hipoöstrojenizm sonucu oluşan DNA hasarıyla hücre çoğalmasını azaltır (13,14); matriks metalloproteinaz ve doku inhibitörlerini regüle ederek, extrasellüler matrix yıkımını indükler (15) ve büyüme faktörlerini azaltır (16,17). Sonuçta hem uterus hem myomda regresyon sağlanır.

Histerektomi veya myomektomi öncesi uygulanan GnRH-a'nın olumlu etkileri, bir Cochrane meta analizinde gösterilmiştir. Cerrahiden 3-4 ay önce başlanan GnRH-a, intraoperatif kan kaybını azaltarak, hemogram düzeylerinin korunmasını; uterus ve myom hacmini azaltması yanısıra, pelvik semptomların hafiflemesini; cesameti nedeniyle midline kesi planlanan olgularda, Pfannenstiel kesiyile operasyonu tamamlama olanağı vermesi yanısıra, teknik olarak daha kolay bir histerektominin uygulanabilmesini; operasyon

süresinin kısılmasını; abdominal yaklaşım yerine histerektominin vajinal yaklaşımla yapılabilmesini; hastanede kalma süresinin kısılmasını ve myomektomi olgularında, myom rekürrens riskinin ve postoperatif fertilité oranının sabit kalmasını sağladığı görülmüştür.(18). Ayrıca endometriyumu atrofiye ederek, endoskopik submukozal myom rezeksiyonunu kolaylaştırır. Myomun küçülmesi, üreteral hasarlanma riskini de azaltır (19).

Ancak GnRH analogları ile oluşan hipoöstrojenizme bağlı, bir dizi önemli yan etki oluşmaktadır. Bunlar; sıcak basması, terleme atakları, dispareni, insomnia, libidoda azalma gibi vazomotor semptomlar ile kemik mineral dansitesinde azalma ve kan lipid düzeyinde artmadır. Vazomotor semptomlar, genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkar. Ancak kemik mineral dansitesindeki kayıp ve lipid düzeyindeki artışın ortalama 3-6 ayda oluşması nedeniyle, GnRH analogları ile yapılan tedavinin, bu süreyle sınırlandırılması önerilmektedir (20,21).

GnRH analoglarının olumlu etkilerinin tedavi bırakıldığında ortadan kalkması yanısıra, yan etkileri de göz önüne alınırsa, tek başına bir medikal tedavi seçeneği yerine, sadece histerektomi veya myomektomi öncesi kullanımı önerilmektedir (22).

GnRH analoglarının olumlu etkilerini ortadan kaldırmadan, neden olduğu yan etkileri en aza indirerek, hasta konforu ve tedaviye uyumu artırmak amacıyla bazı add-back tedaviler denenmiştir (19,23,24). Bu amaçla, sadece östrojen (25) veya progesteron (25,26,27), östrojen ve progesteron birlikte (28,29) ve tibolon (30,31,32) kullanılmıştır. Bu tedavi seçeneklerinin etkileri farklıdır. Örneğin, sadece progesteron kullanılması, GnRH analoglarının myom küçültücü etkisini azaltırken, östrojen ve progesteronun birlikte verilmesi (26,27,29) ve tibolon tedavisi (30,31,32), GnRH analoglarının vazomotor semptom ve kemik kaybı oluşturunca etkisini önlerken, uterus ve myom küçültücü etkisini değiştirmemektedir.

Literatürde GnRH-a ve tibolon ile yapılan add-back tedavi kombinasyonunun klinik etkileri hakkında çok sayıda araştırma vardır. Ancak araştırmalarımız doğrultusunda, reseptör düzeyindeki etkileri, myom ve myometriyumun östrojen ve progesteron reseptörleri ve proliferasyonu üzerindeki etkileri konusunda çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, GnRH analoglarının myom ve myometriyum üzerindeki östrojen ve progesteron reseptörleri ile myom ve myometriyum hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkisinin, tibolon ile yapılan add-back tedavi ile değişikliğe uğrayıp uğramadığını araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

MYOMA UTERİ

Myom, en sık rastlanan pelvik organ tümörüdür ve reproduktif dönemde yaklaşık %30 oranında görülür (1). Ülkemizde bu konuda yeterli istatistiksel veri bulunmamaktadır.

Benign patoloji olmalarına rağmen kadınlarda önemli bir sağlık sorunu oluşturur ve histerektomilerin en sık nedenidir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 200.000 kadına myom endikasyonu ile histerektomi uygulanmaktadır (33).

Klinik

Myomlar, bir dizi jinekolojik sorunlara yol açar ve klinikte en çok anormal vajinal kanama, pelvik ağrı, bası hissi ve anemi oluşturur. Menoraji ve hipermenore, en fazla gözlenen anormal kanama şekli olup, en sık hekime başvurma ve operasyon nedenidir. Ayrıca polimenore, metroraji, menometroraji nedeni de olabilir (34). Ağrı; torsiyon, infarkt veya dejenerasyon nedeniyle “akut” olabileceği gibi, pelvik bası ile üriner, gastrointestinal ve vasküler semptomlara yol açarak “kronik” te olabilir (35).

Myomlar, abortus, erken doğum eylemi, fetusta prezentasyon anomalileri, distosi, plasental yapışma anomalileri ve postpartum subinvolüsyondan da sorumlu tutulurlar. Ayrıca anemi veya eritropoietin salınımına yol açarak nadiren polistemi oluşturur (34). Submüköz ve subseröz myomlar, infertiliteye yol açabilir (36).

Tanı

Başlıca pelvik muayene ve ultrasonografi ile tanınırlar. Yanısıra, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, direkt grafi, histeroskopi-histerosalpingografi, intravenöz piyelografi ve dilatasyon küretaj gibi tetkiklerden de yararlanılır (34).

Ayrıcı Tanı

Gebelik, adneksiyal kitle, uterin anomaliler, komşu organ tümörleri, pelvik böbrek, myometriyal hipertrofi ve adenomyozis ayırıcı tanıda yer alır (34).

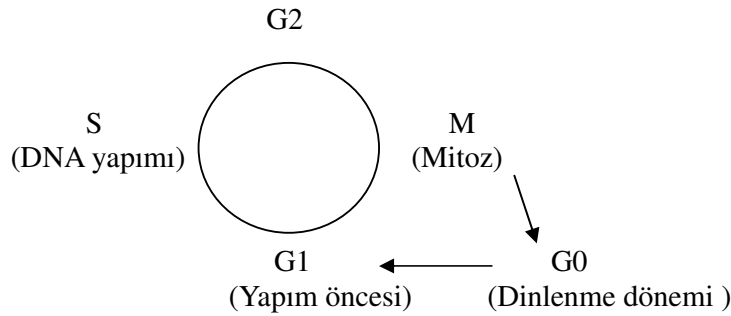
Etiyoloji

Myomların patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Pek çok teoriler ortaya atılmıştır. Bunlardan bir tanesi genetik yatkınlıktır. Etnik predispozisyon ve ailesel yatkınlık, myom gelişiminde en çok üzerinde durulan faktörlerdendir. Birinci derece akrabalarında myom olanlarda risk 4.2 kat artar. Siyah ırkda, beyaz ırka oranla artmış risk söz konusudur (6,7). Bir diğer teori ise artmış östrojen ve progesteron düzeyi ve büyüme faktörlerinin, fibrotik süreç ve anjiyogenezisi uyarak, mitotik aktivitede artışa neden olmasıdır (8). %40-50 oranında kromozomal anomalilerin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Bunlardan özellikle önemli olanlar t(12;14), del(7q), 6p21 ve Trisomy 12'dir (9).

Erken menarş (37,38), nulliparite (39), obezite (37,40,41,43), kırmızı et ve yağ tüketiminin baskın olduğu beslenme alışkanlığı (44,45) gibi faktörler myom oluşma riskini artırırken; multiparite (40,41,46,47), sigara (48,49,50), egzersiz (51), menopoz dönemi (39,40,47) ve sebze-meyve ağırlıklı veya vejeteran beslenme alışkanlığı (36,44) riski azaltır.

Büyüme Faktörleri

Myomların oluşum ve gelişiminde rol oynayan faktörler, direkt ve indirekt etkili büyüme faktörleri olmak üzere iki gruptur. Bu faktörler, hücre çoğalma siklusunun değişken fazlarında etkilerini göstererek myom boyutunda büyümeye neden olurlar.



Şekil 1

Şekil 1'de (52) görüldüğü gibi, hücre büyüme siklusunu; G1(yapım öncesi), S (DNA yapımı), G2(mitoz öncesi) ve M(mitoz) evrelerinden oluşur. Dinlenen hücreler, fizyolojik olarak G0 olarak adlandırılırlar. Hücre çoğalması veya inhibisyonu pek çok direkt ve indirekt etkili faktörlerin etkisi altındadır.

Hücre çoğalmasının değerlendirilmesinde, Ki-67, PCNA, AGNOR gibi belirteçlerden yararlanılır. Ki-67; hücre proliferasyonunu gösteren antikordur. Parafin veya formaldehitte fikse edilen doku örneğinde peroksidaz-antiperoksidaz (PAP) kompleksi kullanılarak, immunperoksidaz tekniğinden yararlanılır. Mikroskopik incelemede en yoğun boyanma gözlenen alanda en az 300 hücre sayılarak, nükleer boyanma gösteren hücrelerin tespiti esasına dayanır. Hücre siklusunun G0 fazı hariç, geç G1'den S, G2 ve M fazlarına kadar eksprese olur ve sonuçta hücre siklusunun sadece mitotik fazdaki hücreleri değerlendiren mitotik indeksden çok, siklik hücrelerin oranını gösterir. PCNA(Proliferation cell nuclear antigen) ise cell-cycle- regulated protein olup, hücre siklusunun S fazında sentezlenir ve S fazındaki hücreler değerlendirir (53,54). Bir diğer hücre proliferasyon belirteci AgNOR'dur. Yine nükleer boyanma esasına dayanır ve gümüş boyama tekniği kullanılır (55).

A.Direkt etkili büyüme faktörleri

a.Sex steroidleri (östrojen ve progesteron)

Myomlar, hormona duyarlı tümörlerdir. Östrojen ve progesteron düzeyinin artması, somatik mutasyon yoluyla, myomda mitotik aktivitenin artmasına yol açar (56). Östrojen, myom gelişiminde promotor rol oynar. Myomların menarştan sonra görülüp, reproduktif dönemde yaygınlaşması, gebelikte boyutunun artması ve postmenopozal dönemde regresyona uğraması, bu savı destekler (57). Ayrıca serum östrojen düzeyinin yükselmesi, damarlanmayı artırması yanısıra (58), vasküler direnci azaltarak uterin kan akımını artırır (59).

Myom dokusundaki östrojen konsantrasyonu, myometriyal dokuya oranla daha fazladır (60,61), progesteronda ise bu fark gözlenmemiştir (62). Artmış östrojen konsantrasyonunun nedeni, myom dokusunda andojenlerden östrojen dönüşümünü sağlayan aromataz aktivasyonunda artma ve östrojen metabolizmasında azalmadır (62).

Östrojen metabolizmasında etkin olan 17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz ve 4-hidroksilaz enzimleri myom etyopatogeneğinde önemlidir. Myom dokusunda myometriyuma, oranla 17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz enziminde eksiklik veya aktivitesinde azalma görülürken (62,63); 4-hidroksilaz enzim düzeyinde ise artış gözlenir (64).

17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz östradiolden östron konversiyonunu sağlayan bir enzimdir. Östron, östradiole oranla östrojen reseptörüne daha zayıf bağlanma gücü ve daha zayıf östrojenik aktivite gösterir. Ayrıca östron, östradiole oranla hücre dışına daha kolay

şekilde diffüze olup, metabolize olur. Sonuç olarak bu enzim aktivitesinde azalma veya yokluk, tümörde artmış östradiol birikimine neden olur (62).

Östradiol 4- hidroksilaz da, östrojen metabolizmasında rol alan bir enzimdir. Hem östradiol, hem de östron; hidroksilasyon ile farklı noktalardan, irreversibl metabolize olur. Bu hidroksilasyon metabolizması sonucunda tamamen farklı biyolojik metabolitler ortaya çıkar. Örneğin 2-hidroksilasyonla oluşan C2 metabolitinin aktivitesi sınırlı veya tamamen yokken, 4-hidroksilasyonla oluşan C4 metaboliti potent östrojeniktir (65). Myom dokusunda myometriyuma oranla, östradiolün 4-hidroksilasyon metabolizmasının, 2-hidroksilasyona oranla daha fazla olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak disosiasyon oranı düşük, daha uzun etkili ve daha etkin östrojen birikimine neden olur (64,66).

Myom gelişiminde progesteronun rolü, östrojen kadar açık değildir. Hücre kültürü çalışmalarına göre, ana mitojenik aktivatör östrojendir ve progesteronun mitojenik etkisi öncelikle östrojene bağımlıdır (67,68). En büyük myoproliferatif aktivitenin sekretuar fazda ve gebelikte gözlenmesi, progestin inhibitörleri veya GnRH analoglarıyla myomların küçülmesi, myom gelişiminde progesteronun da rol oynadığını düşündürür (69). Myom hücresinde, apoptozis inhibitörü bcl-2 ekspresyonu artmıştır. Sonuçta myom hücresinde apoptozis veya programlanmış hücre ölümü engellenir. bcl-2 ekspresyonunu, progesteron artırır (70). Dolayısıyla progesteron sadece hücre proliferasyonunu değil, myom hücresinde programlanmış hücre ölümünü de inhibe ederek mitojenik etki gösterir. Progesteronun, myom dokusunu küçülttüğünü ileri süren yayınlar da olmasına karşın (71,72), genel kabul gören görüş progesteronun myomlarda büyümeye neden olduğudur (26,27,72,73,74).

Sonuç olarak; myom büyütücü etkide kantitatif farkı ortaya çıkaran anahtar etken; myom ve myometriyum dokusundaki ovaryan seks steroidleri ve reseptörlerinin düzeyi yanı sıra bu hormonları metabolize eden enzimlerdir. Tam olarak açıklanamayan mekanizma, myom dokusunda farklı lokal büyüme faktörlerinin ve bunların reseptör ekspresyonlarının ve mitoz formasyonlarının artması olabilir. Siklik olarak yüksek östrojen ve progesteron düzeyi olan her reproduktif dönemdeki kadında myom gelişmemesi etiolojide parakrin veya otokrin mekanizmalarla etkisini gösteren başka lokal düzenleyicilerin de rolü olduğunu düşündürür (56).

b. Seks steroid reseptörleri (östrojen reseptörü-ÖR ve progesteron reseptörü-PR)

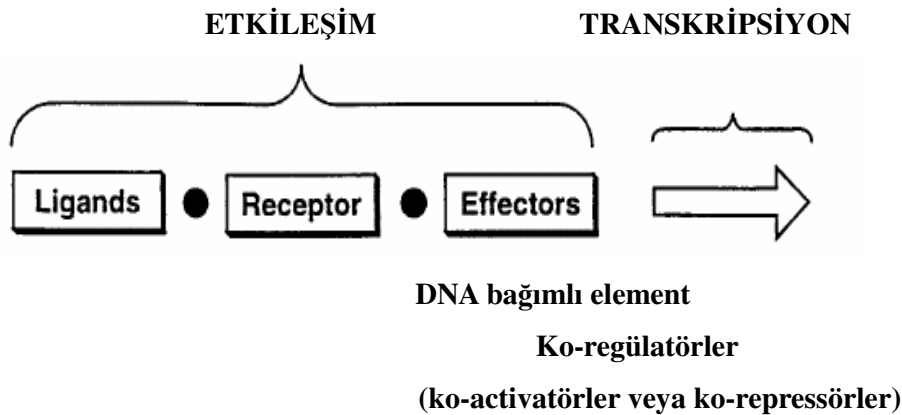
Seks steroidleri myom üzerindeki etkilerini, östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR) aracılığıyla sağlar. Dokunun steroidlere olan yanıtını dokudaki reseptör düzeyi belirler (10,75).

ÖR nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. ÖR'nin, alfa östrojen reseptörü (ÖR- α) ve beta östrojen reseptörü (ÖR- β) olmak üzere iki subtipi vardır. Myom dokusunda, hem ÖR - α , hem de ÖR- β ekspresyonu, myometrial dokuya oranla yüksektir (76,77). PR, ÖR gibi nükleer reseptörlere aittir. Myomda myometriuma oranla PR - α baskın olup, PR - α / PR- β oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (78,79).

Menstrüel siklusun tüm fazlarında myom dokusundaki ÖR ve PR düzeyleri, myometriyal dokudan daha fazladır (75-78, 80-85,156,160). ÖR ve PR konsantrasyonları steroid hormonların etkisi altında siklik değişkenlik gösterir. Östrojen, myom ve myometriyal dokuda ÖR ve PR düzeylerini artırırken; progesteron ÖR düzeyini azaltır. Dolayısıyla siklusun proliferatif fazındaki myom ve myometriyal ÖR ve PR konsantrasyonları, sekretuar faza oranla belirgin yüksektir (77,81,85,154,155).

Reseptör konsantrasyonu, tümör büyüklüğünden bağımsızdır (85). Tümörün dejenerasyon, hyalinizasyon, involüsyon gibi farklı heterojenik yapılarından etkilenir (77). Submüköz myomdaki ÖR ve PR konsantrasyonları, subseröz myoma oranla daha yüksektir (86).

c. Reseptörlerin etki mekanizması



Şekil 2

Nükleer reseptör ko-regülatörleri, myomun östrojene yanıtında önemli rol oynar. Şekil 2’de (87) görüldüğü üzere reseptöre ilgili hormon bağlandığında reseptör aktive olarak spesifik DNA bağımlı element veya transkripsiyon bileşenlerinden ko-aktivatör veya ko-inhibitörler uyarılır. Sonuçta hedef hücrede ko-aktivatör aracılı aktivasyon veya inhibisyon ortaya çıkar. Myomdaki östrojen hipersensitivitesi ko-regülatörler aracılı östrojen target geni transkripsiyonu artışına neden olur (76,77).

Başlıca homolog ko-aktivatör gurupları SRC-1 (steroid receptor coactivator-1), SRC-2 (steroid receptor coactivator-2) ve SRC-3 (steroid receptor coactivator-3)’dür (88). Özellikle SRC-1 ko-aktivatörü, östrojene bağımlı olarak uterus ve myom boyutlarının büyümesinde önemlidir (88,89). SRC ko-aktivatörlerinin artması, endometriyum ve meme kanseri gibi hormon bağımlı malignansilerin gelişiminde de rol oynar (90,91).

B.İndirekt etkili büyüme faktörleri

Başlıcaları, “transforming growth factor- β ” (TGF)- β (92), “Basic fibroblast growth factor” (bFGF) (93,94) , “epidermal growth factor”(EGF) (95), “platelet-derived growth factor” (PDGF) (96,97), “vascular endothelial growth factor” (VEGF) (98,99), “insulin-like growth factor” (IGF) (100,101), prolaktin (16), “heparin-binding growth faktörler” (HBGF) (94,102) ve bunların reseptörleridir.

TEDAVİ

Asemptomatik myomlara tedavi gerekmez. Olgular gözlem altına alınır. Tedavi planlaması ancak spesifik semptom ve endikasyonlarda yapılır (103).

Cerrahi ve medikal olmak üzere 2 ana tedavi seçeneği vardır:

1.Cerrahi seçenek

Myomların radikal tedavisi cerrahidir. Bu amaçla en sık histerektomi veya myomektomi uygulanır. Ayrıca histeroskopik rezeksiyon (104), endometriyal ablasyon (103), myoliz (105) ve uterin arter embolizasyonu (103,106) diğer cerrahi seçeneklerdir.

2.Medikal seçenek

Seks steroidlerinin myom etiyopatogenezindeki rolüne ilişkin veriler arttıkça cerrahi yerine, medikal tedavi seçenekleri geliştirilmektedir. Bu amaçla seçilmiş olgularda nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, oral kontraseptifler, antiprogesterinler, selektif östrojen reseptör modülatörleri, androjenler, α -interferon, pirfenidon ve gonadotropin releasing hormon analogları gibi seçenekler önerilmiştir (8).

A.Gonadotropin releasing hormon agonist tedavisi

a.Gonadotropin releasing hormon ve farmakokinetiği

GnRH, hipotalamustaki nükleus arkuatusda bulunan nöronlar tarafından üretilen (107,108) ve gonadotropin sekresyonunu kontrol eden bir decapeptittir (109).

GnRH, ancak pulsatil salgılandığında etkili olması ve aynı anda iki hormonun (FSH ve LH) sekresyonunu düzenlemesi özellikleriyle, tüm hormonlar arasında tektir (110,111). GnRH, pulsatil salgılanım yerine sürekli infüze edilirse, gonadotropin sekresyonu ve follikülogenezis gerçekleşmez. GnRH-a verildiğinde GnRH reseptörleri sürekli GnRH'ye maruz kalmış gibi sürekli olarak aktive olur. Sürekli ve sabit GnRH infüzyonuyla gonadotropinlerde önce hızlı bir artış görülür. Başlangıçtaki bu artış hipofizdeki depoların serbest bırakılmasına bağlıdır. İnfüzyon sürdürülürse, yaklaşık 1-3 hafta içinde reseptörlerde “down regülasyon” oluşarak hipofizer gonadotropik hücre yüzeyindeki reseptör konsantrasyonu azalır (112) ve hipogonadotropik hipogonadizm oluşur (113). Sonuçta seks steroid düzeyi kastrasyon düzeyine iner (114). GnRH aralıklı salgılanırsa hipofizer gonadotropik hücrelerde “up regülasyon” oluşarak, GnRH reseptör sayısı artar. Böylece hücre, sonraki GnRH ile karşılaşmasında daha fazla yanıt verir (115).

GnRH hızlı proteolitik yıkım nedeniyle 2-4 dakika gibi çok kısa yarılanma ömrüne sahip olduğundan hep pulsatil salgılanması gerekir. GnRH'nin pulsatil salgılanmasının frekans ve amplitüdü, menstrüel sıklusa göre değişkenlik gösterir. Folliküler faz sık ve küçük amplitüdlü GnRH salgılanmasıyla karakterizedir. Geç folliküler fazda pulsaların hem frekansı hem de amplitüdü artar. Ancak luteal fazda puls araları gittikçe uzarken amplitüdü azalır. Klinikte kullanılan GnRH agonistleri orijinal molekülün reseptör afinitesini artırmak veya yıkımını azaltmak amacıyla geliştirilmiş modifikasyonlardır. Orijinal GnRH molekülündeki 6. aminoasit olan glisin değiştirilerek yıkımı daha zor hale getirilmekte ve yarı ömrü daha uzun bir GnRH molekülü ortaya çıkmaktadır. Ayrıca karboksil grubunun değiştirilmesiyle reseptör afinitesi artmış bir GnRH oluşturulur (116). GnRH santral etki yanı sıra çeşitli doku ve hücrelerde reseptörlerinin olması nedeniyle periferik etkiye de sahiptir. Bu reseptörler endometriyum (117), myometriyum, myom (118,119) ve over granüloza hücrelerinde (120) bulunur.

Sentetik GnRH analogları endometriyozis, myoma uteri, anormal uterin kanama, santral puberte prekoks durumlarında ve meme, over, endometriyum ve prostat kanserinde kullanılabilir (121).

b. Myom tedavisinde GnRH analoglarının yeri

GnRH analogları myom nedeniyle cerrahi uygulanacak olgularda operasyon öncesi kullanılması halinde yararı belirgin olan ve ilk kez 1983'te denenilen bir seçenektir (13). GnRH analogları burun içi, deri altı ve kas içi uygulanabilir. Yarı ömürleri 2-8 dakika ile 80-360 dakika arasında değişir. Klinikte kullanılanları buserelin, goserelin, naferelin, löprolid asetat, dekapeptil ve histerelindir (122). Parenteral ve burun içi uygulanan preparatların benzer etki oluşturduğu, ancak burun içi uygulanan formun göreceli olarak parenteral forma kıyasla daha az emildiği ileri sürülmektedir (123).

GnRH analogları kendi reseptörleri üzerinde down regülasyon yaparak hipofizer gonadotropin sekresyonunu ve ovaryan östrojen-progesteron sekresyonunu inhibe eder (25); hipoöstrojenizm sonucu oluşan DNA hasarıyla hücre çoğalmasını azaltır (13,14); matriks metalloproteinaz ve doku inhibitörlerini regüle ederek extrasellüler matrix yıkımını indükler (15) ve büyüme faktörlerini azaltır (16,17). Sonuçta hem uterus hem myomda regresyon sağlanır.

GnRH-a supresyonuyla serum östrojen düzeyi 15-30 pg/ml'ye, progesteron düzeyi 1-2 pg/ml'ye düşer. GnRH düzeyi ise 20-40 nM'ye yükselir (124). Yaklaşık 3-6 aylık GnRH-a tedavisiyle myom boyutunda ortalama %51-61 azalma saptanır. GnRH analoglarına verilen yanıt tamamen bireysel olup %0-100 arasında değişir. Bu geniş aralıkta değişen sonuç hipoöstrojenik ortama verilen değişken bireysel yanıtın dolayısıdır (125).

Histerektomi veya myomektomi öncesi uygulanan GnRH-a'nın olumlu etkileri bir Cochrane meta analizinde gösterilmiştir. Cerrahiden 3-4 ay önce başlanan GnRH-a, intraoperatif kan kaybını azaltarak hemogram düzeylerinin korunmasını; uterus ve myom hacmini azaltması yanısıra pelvik semptomların hafiflemesini; cesameti nedeniyle midline kesi planlanan olgularda pfannenstiel kesiyle operasyonu tamamlama olanağı vermesi yanısıra teknik olarak daha kolay bir histerektominin uygulanabilmesini; operasyon süresinin kısılmasını; abdominal yaklaşım yerine histerektominin vajinal yaklaşımla yapılabilmesini; hastanede kalma süresinin kısılmasını ve myomektomi olgularında myom rekürrens riskinin azalmasını ve postoperatif fertilité oranının sabit kalmasını sağlamıştır (18). Ayrıca endometriyumu atrofiye ederek endoskopik submukozal myom rezeksiyonunu kolaylaştırır. Myomun küçülmesi üreteral hasarlanma riskini de azaltır. Ancak ödem ve nekroz gibi dejeneratif değişikliklerin myom-miyometriyum arasındaki klivaj hattını oblitere ederek myomektomiyi zorlaştırdığını savunan karşıt görüşler de vardır (19).

GnRH analoglarının sayılan olumlu yanlarına karşın oluşturduğu hipoöstrojenizme bağlı bir dizi önemli yan etki de oluşmaktadır. Bunlar; sıcak basması, terleme atakları, disparoni, insomnia, libidoda azalma gibi vazomotor semptomlar ile kemik mineral dansitesinde azalma ve kan lipid düzeyinde yükselmedir. Vazomotor semptomlar, genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkar. Ancak kemik mineral dansitesinde kayıp ve kan lipid düzeyindeki artışın ortalama 3-6 ayda oluşması nedeniyle GnRH analogları ile yapılan tedavinin bu süreyle sınırlı tutulması önerilmektedir (20,21).

Kemik kütlesi üzerindeki olumsuz etkisi, tedavi süresi yanısıra ilacın dozuna, potensine ve oluşturduğu hipoöstrojenizm düzeyine de bağlıdır (23,126) ve kişiden kişiye farklılık gösterir (127). Kemik kaybı özellikle lumbal spinal ve proksimal femur bölgesinde daha fazladır (128,129). Her ay %1 artarak iyatrojenik menopoza 6 ay sonra belirginleşir (23). Yol açtığı kemik kaybı özellikle mikroskopik düzeydedir, ancak tedaviye son verildikten sonra hemen ortadan kalkmaz. Altı aya kadar uygulamalarında tedavinin kemikte kalıcı olumsuz etkilerinin olmadığı, oysa 6 aydan daha uzun süre uygulanımında ise kemik restorasyonunun tam olmayacağı ileri sürülmektedir (129).

Pahalı bir tedavi olması; tedavinin belirli bir süre alması nedeniyle histopatolojik doku tayininin gecikmesi; submukozal veya intramural myomların ileri derecede küçülüp intraoperatif saptanmalarının zorlaşması ve enjeksiyonlar nedeniyle uygulama zorlukları diğer olumsuz yanlarıdır (19,20,21). Dahası, myom boyutunda sağlanan azalma geri dönüşümlüdür. Tedavinin kesilmesinden 3-4 ay sonra eski haline döner. Menstrüasyon ise genellikle tedavinin kesilmesinden ortalama 4-10 hafta sonra tekrar başlar. GnRH analoglarının olumlu etkilerinin tedavi bırakıldığında ortadan kalkması yanısıra yan etkileri de göz önüne alınırsa, tek başına bir medikal tedavi seçeneği yerine, sadece histerektomi veya myomektomi öncesi kullanılmaları önerilmektedir (22).

GnRH analoglarının olumlu etkilerini ortadan kaldırmadan neden olduğu yan etkileri en aza indirerek, hasta konforu ve tedaviye uyumu artırmak amacıyla bazı add-back tedaviler denenmiştir (19,23,24).

c. GnRH-a ve add-back tedavi kombinasyonu

Östrojen düzeyi 20 pg/ml'ye düştüğünde myom boyutunun azaldığı; östrojen düzeyi 40 pg/ml'ye çıktığında kemik kaybı ve sıcak basmalarının önlendiği ve myom boyutunda tekrar büyümenin olmadığı gözlenmiştir. Bu gözlem GnRH analoglarının yan etkilerini azaltmak amacıyla yeni tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir. Dahası bu gözlem, GnRH

analoglarına eklenen “add-back” tedavinin mantığını, etkinliğini ve güvenilirliğini de açıklamaktadır (130).

Add-back tedaviler GnRH-a'nın oluşturduğu hipoöstrojenizme bağlı vazomotor semptomları azaltır, lipid profilini olumlu yönde etkiler, kemik kaybını önler ve sonuçta GnRH analoglarının etkinliğini azaltmaz (30). Bu amaçla sadece östrojen (25) veya progesteron (25,26,27), östrojen ve progesteron birlikte (28,29) ve tibolon (30,31,32) kullanılmıştır. Bu tedavi seçeneklerinin etkileri farklıdır. Örneğin, sadece progesteron kullanılması, GnRH analoglarının myom küçültücü etkisini azaltırken, östrojen ve progesteronun birlikte verilmesi (26,27,29) ve tibolon tedavisi (30,31,32), GnRH analoglarının vazomotor semptom ve kemik kaybı oluşturunca etkisini önlerken uterus ve myom küçültücü etkisini değıştirmemektedir.

Add-back tedavilerin en önemli yararı kemik metabolizması üzerinedir (30). Ancak 6 aydan daha uzun süreli uygulanan add-back tedavinin, kemik metabolizmasına etkisi konusunda yeterli veri yoktur. Uzun süreli GnRH-a ve add-back tedavi kombinasyonunun kemik yıkımını önlediğini öne sürenler yanı sıra (131), yetersiz kaldığını belirtenler de vardır (31).

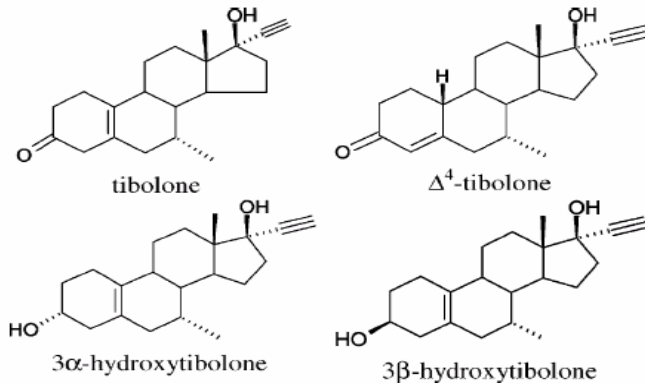
B. TİBOLON Add-Back Tedavisi

Tibolon, Doku Seçici Östrojenik Aktivite Düzenleyicisi (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator –STEAR) adı verilen yeni bir bileşik grubu üyesidir. Zayıf östrojenik, zayıf progestajenik, zayıf androjenik etki gösterir ve postmenopozal kadınlarda klimakterik semptomların hafifletilmesinde ve osteoporozun önlenmesinde faydalıdır (132) .

a.Etki mekanizması

Tibolon oral alımın ardından karaciğer ve bağırsaklarda hızla metabolitlerine dönüşür. Başlıca metabolitleri progestajenik ve androjenik etkili Δ -4 izomeri ile östrojenik etkili 3α -hidroksitibolon ve 3β -hidroksitibolon izomerleridir (132).

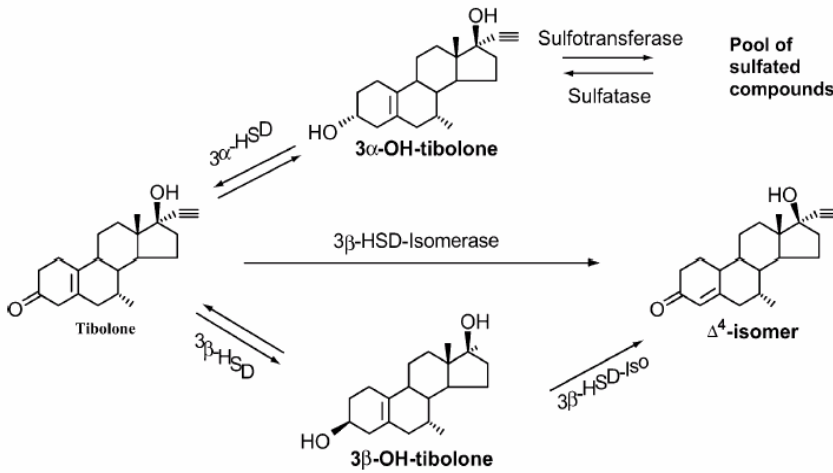
Şekil 3’de (132), tibolon ve metabolitleri görülmektedir.



Şekil 3

Tibolondan 3 α -HSD (3 α -Hidroksi Steroid Dehidrogenaz) enzimi ile 3 α -hidroksitibolon, 3 β -HSD (3 β -Hidroksi Steroid Dehidrogenaz) enzimi ile 3 β -hidroksitibolon metabolitleri oluşur. Her iki metabolit östrojenik etki gösterirken progestajenik etki göstermez. Tibolondan 3- β hidroksi steroid dehidrogenaz-izomeraz enzimi ile Δ -4 izomeri oluşturulur. Bu metabolitin hem progestojenik hem de androjenik özellik göstermesine karşılık östrojenik aktivitesi yoktur (132).

Şekil 4’de (132), tibolon metabolizması görülmektedir.



Şekil 4

Her iki östrojenik etkili metabolit (3α -HSD ve 3β -HSD); beyin, kemik ve vajinada östrojen benzeri etkilere yol açarak tibolonun klimakterik semptomlar ve kemik üzerine olan olumlu etkilerini sağlar. Buna karşın endometriyum ve memede östrojenik aktiviteye neden olmaz (132). Tibolonun bu doku seçici etkisi, yine tibolonun kendi metaboliti olan Δ -4 izomeri aracılığıyla sülfotransferaz stimülasyonu (133) sülfataz inhibisyonu (134) ile sağlanır. Sülfotransferaz enzimi 3-OH metabolitlerinin daha zayıf bileşiklere dönüşümünü, sülfataz enzimi ise zayıf bileşiklerin daha etkin 3-OH metabolitlerine dönüşümünü sağlayan enzimdir (132). Sonuçta östrojenik metabolitler zayıf sülfatlı forma dönüştürülür ve endometriyumda lokal östrojenik birikim engellenir. Sülfataz inhibisyon etkisi meme ve endometriyumda yüksek oranda görülürken kemikte görülmez. Böylece tibolon endometriyum ve memeyi kendi östrojenik etkisinden korurken, kemik doku üzerine olumsuz etki yapmaz (134). Tibolonun zayıf östrojenik etki göstermesinin nedenlerinden en önemlisi bu kendi kendini sınırlayabilme özelliğidir.

Zayıf östrojenik etki göstermesinin nedenlerinden biri de reseptör affiniteleri ve intrinsek aktiviteleridir. Tibolonun her iki östrojenik metaboliti steroid iskeletin A halkasındaki 3-OH gurubu nedeniyle ÖR α 'ya, ÖR- β 'ya oranla daha fazla olmak üzere bağlanır. 3α -Hidroksitibolondaki bağlanma kapasitesi, 3β - hidroksitibolona oranla daha fazladır. Ancak her iki östrojenik metabolitin reseptör affiniteleri ve intrinsek aktiviteleri östradiole oranla daha zayıftır (135).

Tablo 1'de (135), tibolon ve metabolitlerinin birbirleriyle, diğer östrojenik ve progestajenik ajanlarla ÖR olan ilişkisi belirtilmiştir.

Steroid Adı	ÖR- α RAA* %	ÖR- β RAA* %
Tibolon	$0,2 \pm 0,10$	$0,3 \pm 0,06$
Δ -4 tibolon	$0,1 \pm 0,02$	$<0,1$
3α -hidroksitibolon	$2,9 \pm 0,28$	$0,2 \pm 0,07$ (n=2)
3β -hidroksitibolon	$2,5 \pm 0,38$	$0,1 \pm 0,03$
NET	$<0,1$ (n=2)	$<0,1$ (n=2)
NED	$0,2 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,09$
EE	$77,8 \pm 15,2$	$28,0 \pm 6,5$

Tablo 1

*RAA:Relatif Reseptör agonist aktivite

Klimakterik semptomlar üzerine etkisi ise, sürekli kombine östrojen ve progesteron preparatlarına benzer (136,137). Tablo 2’de (135) görüldü üzere tibolonun ooforektomize ratlardaki östrojenik etkisi % olarak değerlendirildiğinde, bu değerin yaklaşık %6 olduğu görülür. Oysa bu değer etinil östradiol’de %100 iken, noretisteron’da % 0,7, noretinodrel’de ise % 2,6’dır.

Steroid	Östrojenik aktivite %
Etinil Östradiol	100
Tibolon	6
Noretisteron	0,7
Noretinodrel	2,6

Tablo 2

Tibolonun yapısına bakıldığında, östrojende bulunan aromatik A halkasının tibolonda olmadığı gözlenir. Bu durum tibolonun aromataz etkisinden kurtulmasını, dolayısıyla intrensek östrojenik etki göstermemesini sağlar. Düşük östrojenik aktivite göstermesinin nedenlerinden biri de budur (132,138).

Sonuçta tibolonun östrojenik metabolitleri diğer saf östrojenik ajanlara oranla daha düşük ÖR aktivitesi içerir, aromataz için substrat kaynağı olmadığından intrensek östrojenik aktivite sergilemez ve en önemlisi self limitasyon özelliği ile tibolon kendi östrojenik aktivitesini kısıtlar. Diğer östrojenik ajanlara kıyasla daha zayıf östrojenik etki sağlar (135).

Tibolonun progestojenik hem de androjenik etkili Δ -4 izomeri ise endometriumda lokalize olur, sülfotransferaz stümlasyonu sülfataz inhibisyonu ile endometriyumu kendi östrojenik etkisinden korur ve kendikendini sınırlama özelliği gösterir (139). Endometriyumda progestajenik etki sonucu atrofik endometriyuma neden olurken nadiren de hiperplazi gözlenir (140).

Δ -4 izomeri, PR için reseptör agonist aktivite etkisi ile doğal progesteronlara benzer. Ancak tibolon ve Δ -4 izomeri, noretisteron ve noretinodrelden sırasıyla 0.03 ve 0.5 kat daha zayıftır. PR’ye olan afinite ve agonistlik aktiviteyi azaltan tibolon ve Δ -4 izomerinde bulunan 7α metil grubudur. Çünkü 7α metil grubu diğer gestajenik ajanlarda bulunmaz (135). Sonuç olarak tibolon zayıf progestajenik etki gösterir (141).

Tablo 3’de (135), tibolon ve metabolitlerinin birbirleriyle ve diğer progestajenik ajanlarla PR’ne olan etkisi karşılaştırılmıştır.

Steroid Adı	PR RAA* %
Tibolon	4,6 ± 2,3
Δ-4 tibolon	8,0 ± 1,7 (n=2)
3α-hidroksitibolon	<0,1(n=2)
3β-hidroksitibolon	<0,1(n=2)
Noretisteron	12,4 ± 3,3
Noretinodrel	11,6 ± 6,9 (n=2)
Progesteron	6,4 ± 1,3 (n=2)

Tablo 3

***RAA:Rölatif Reseptör agonist aktivite**

Tibolon androjenik etkisini, Δ-4 izomeri aracılığıyla sağlar. Bu androjenik aktivite, testosterondan çok daha düşüktür (x 0.02) (141). 3α-Hidroksitibolon ve 3β-Hidroksitibolonda bu eki gözlenmez. Östrojen içeren preparatların aksine, sex hormon bağlayıcı hormon (SHBG) konsantrasyonunu azaltması ve artmış serbest testosteron düzeyi ile duygu durum ve libido üzerinde olumlu etki oluşturması bir diğer özelliğidir (141,142,143).

Tablo 4’de, Tibolon ve metabolitlerinin reseptöre bağlanma ve aktivasyon profili özetlenmiştir.

	ÖR	PR	AR
Tibolon	–	+	+
3-α OH-tibolon	+	–	–
3-β OH-tibolon	+	–	–
3-α OH-sülfat	–	–	–
Δ -4 izomer	–	+	+

Tibolon proliferasyon üzerine antimitotik, antiproliferatif etki gösterir ve bunu progestajenik özelliği ile sağlar. Antiöstrojenik etki östradiol aracılı büyüme faktörlerinin salınımını engeller. Ayrıca glikojen akümülyasyonu, prolaktin sekresyonu gibi mitotik

faktörlerin de inhibisyonuna neden olur. Sonuçta tibolonun progesteron üzerinden antiproliferatif ve antimitotik etkisi ortaya çıkar (132). Antiproliferatif etkide, Δ -4 izomerinin endometriyum üzerine olan antiöstrojenik fonksiyonunun da yeri vardır (135).

b.Tibolonun Klinik Profili

Tibolonun etkisi meme ve endometriyal dokudaki seçici etkisi dışında genellikle östrojenlere benzer. Klimakterik semptomların hafifletilmesi açısından kombine östrojen ve progesteron tedavisine benzer etkinliğe sahiptir (136,137). Steroid reseptör aktivasyonu, metabolizması ve enzim inhibisyonu ile postmenopozal kadınlarda meme (144) ve endometriumda (136) stimülasyon yapmaksızın kemik kaybını önlemek (145) ve klimakterik semptomları hafifletmek gibi doku seçici etkiler gösterir (146).

Klimakterik semptomları düzeltmesi yanısıra vajinal kanama, meme ağrısı gibi jinekolojik yan etkiler açısından daha iyi tolere edilebilen en düşük tibolon dozu 2,5 mg/gün'dür (146). Kemik kaybının önlenmesini sağlayan en düşük doz ise 1,25 mg/gün'dür (145).

Tibolon, vajinal epitel üzerinde maturasyon ve karyopiknotik indeksi artırır (144). Vajinal maturasyon indeksi (VMİ) (=karyopiknotik indeks, maturasyon indeksi), çeşitli vajinal hücrelerin oranını gösteren standart bir ölçektir (147). VMİ'de parabazal / intermedier / süperfisyal hücre oranları yüzde olarak verilir. Vajinal smearde bazal / parabazal hücre fazlalığı mukozanın atrofik olduğunu gösterir. Atrofi postmenopozal, postpartum ve çocukluk döneminde yaygındır. Progesteron varlığında vajinal epitel intermediate hücre şekline dönüşür. Menstrüel siklusun luteal fazının ve gebeliğin karakteristik özelliğidir. Östrojen etkisi altında mukozada ise süperfisyal hücre hakimiyeti vardır ve bu foliküler fazın karakteristikidir (148). Östrojen tedavisi vajinal epiteli kalınlaştırır, revaskülarizasyonu sağlar, süperfisyal hücrelerin sayısını ve doğal olarak VMİ'ni artırır. Vajinal atrofiyi düzelterek, ürogenital semptomları ortadan kaldırır. Bu durum östrojenin vajinal epitel üzerine olan etkisinin bir sonucudur (147). Endometriyumu stimüle etmez ve proliferasyon belirteci Ki-67 düzeyinde artışa neden olmaz (149). Endometriyal değerlendirmelerde çoğunlukla atrofik endometriyum ve nadiren de hiperplazi gözlenir (140).

Tibolonun kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu (trigliseritlerde azalma) ve olumsuz (HDL kolesterolde azalma) etkileri vardır. Ancak yine de anti-aterojenik işlev kaybına yol açmadığı ve aterosklerozis için risk faktörü oluşturmadığı kabul edilir. Oysa

östrojen, östrojen-progesteron ve raloksifen tedavisi venöz tromboembolik olayları iki-üç kat artırmaktadır (150).

Sonuçta GnRH analog tedavisi ile oluşan iatrojenik menopozal semptomların (sıcak basması, vajinal kuruluk gibi klimakterik semptomlar, kemik metabolizmasına olan etkiler) giderilmesinde Tibolondan faydalanılabilir.

MATERYAL VE METOD

A.Araştırmanın Yapıldığı Yer

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekoloji polikliniği.

B.Araştırma Süresi

Mart 2005-Ekim 2006 tarihleri arası.

C. Olgu seçimi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Akademik Kurulu ve Fakülte Etik Komitesinin onayı alındıktan sonra; çeşitli jinekolojik yakınmalarla başvuran, yaşları 32-50 arasında değişen ve 10 haftalık gebelik cesameti ve üzeri, semptomatik myoma uteri tanısı konularak myomektomi veya histerektomi kararı verilmiş 20 sağlıklı kadın araştırmaya alındı. Olgular araştırma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve Helsinki Deklerasyonuna uygun, Bilgilendirilmiş Hasta Onamları alındı.

D. Araştırma Tasarımı

Prospektif, randomize, kontrollü ve tek kör.

E. Araştırma Düzeni

İlk başvuruda olguların semptomlarına yönelik ayrıntılı jinekolojik ve obstetrik anamnezleri alınarak sistemik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Yardımcı tanısal yöntemlerle (ultrason ve doppler ultrason, kompüterize tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme, sitolojik inceleme ve doku örnekleme vb.) jinekolojik patolojileri belirlendi. 10 Hafta ve üzeri gebelik cesametinde semptomatik myoma uteri tanısı konulan ve myomektomi veya histerektomi kararı verilen 20 olgu araştırmaya alındı.

Araştırma dışında bırakılma ölçütü olarak aşağıdaki durumlar alındı:

- 1) Follikül Stimulan Hormon (FSH) düzeyinin, 40 mIU/ml den yüksek ve östradiol (E2) düzeyinin, 20 pg/ml'den az olması,
- 2) GnRH analogu ve Tibolon add-back tedavisi için kontrendikasyon taşıması,
- 3) Kronik sistemik hastalığının olması,
- 4) Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile kemik mineral dansitesi, lomber vertebra 1-4 arası total T değeri veya femur başı veya femur total T değeri - 1,5'ten büyük olması.

Araştırma başlangıcında tüm olguların transvajinal ultrasonografi ile uterus ve myom hacim ve boyutları belirlendi, vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Toplam 7 olgu (üç olgu, FSH > 40 mIU/ml olması; 2 olgu, anormal servikal sitoloji saptanması; 1 olgu, Mal de Pott hastalığı ve patolojik kırık öyküsü olması ve 1 olgu, araştırmaya katılmaktan vazgeçmesi nedeniyle) araştırmadan çıkarıldı. Geriye kalan 13 olgu bilgisayar ile rastgele 2 guruba randomize edildi.

1. guruba (Grup GnRH-a, n=7), ilk uygulama menstrüel siklusun 1. günü olacak şekilde her 28 günde bir, toplam 3 doz Goserelin 3.6 mg subkutan yolla uygulandı.

2. guruba (Grup GnRH-a+add-back, n=6), ilk uygulama menstrüel siklusun 1. günü olacak şekilde her 28 günde bir, toplam 3 doz Goserelin 3.6 mg subkutan ve ek olarak “add-back” tedavi için ilk dozu GnRH-a’nın ilk dozuyla aynı gün başlamak üzere (menstrüel siklusun 1. günü) tibolon 2.5 mg/gün 3 ay sürekli oral yoldan uygulandı.

Tüm olgular, dördüncü enjeksiyon dozuna denk gelen sürede opere edildi (Total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi veya total abdominal histerektomi veya myomektomi uygulandı).

F. Ölçümler ve Ölçüm Yöntemleri

1.Biyokimyasal ölçümler ve değerlendirme

Tüm olguların 1.doz GnRH-a günü (tedavi başlangıcı), operasyon günü (3 aylık tedavi sonrası) ve postoperatif 24.saat hemogram ve hematokrit değerleri kaydedildi. Ek olarak rutin preoperatif biyokimyasal değerlendirme (Kanama pıhtılaşma paneli, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, posterior-anterior akciğer grafisi ve elektrokardiyografik inceleme) yapılarak anestezi için uygundur onayı alındı.

2.Transvajinal/Transabdominal ultrasonografik değerlendirme

1. doz GnRH-a enjeksiyonunun uygulandığı tedavinin ilk günü ve operasyon günü, uterus ve myom boyutlarının ölçümü, Medison Sonoace 9900 ultrasonografi cihazı ile 6.5 megahertz transvajinal prob kullanılarak olguların hangi grupta olduğu belirlenmeden önce aynı kişi tarafından yapıldı. Uterus ve myom hacmi hesaplanırken ($\pi/6 \times D1 \times D2 \times D3$) formülü kullanıldı (D1, D2 ve D3, uterus ve myomun en büyük üç çapını yansıtmaktadır). Birden fazla myomu olan olgularda tüm myomların hacmi ayrı ayrı hesaplanarak bunların toplamı alındı.

3. İmmünohistokimyasal inceleme

Patolojik incelemeye gönderilen tüm örnekler %4'lük tamponlu formalin fiksasyonundan sonra rutin doku takip işlemi uygulandı. Hematoksilen eozin (HE) ile boyanan preparatlar incelendi ve immunhistokimyasal boyama için kullanılacak parafin bloklar belirlendi.

İmmunhistokimyasal inceleme için seçilen tüm parafin bloklardan poli-L-Lizin kaplı lamlara (MicroSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA) 4µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemi sonrası intrensek peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi için %3'lük H₂O₂'de 15 dakika bekletildi. Antikorların non-spesifik bağlanmasını önlemek için protein blokajı uygulanan kesitlerin herbiri spesifik doku antijenine bağlanan primer antikorlar olan;

-ÖR, (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: NCL-L-ER-6F11), 1/80 dilüsyonda,

-PR, (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: RTU-PGR-312),

-Ki-67, (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: RTU-Ki67-MM1) ile 1 saat inkübe edildi. Bundan sonraki işlemler için kullanıma hazır bir ticari belirleyici sistem (HISTOSTAIN – PLUS KITS, Zymed, San Francisco, USA, kod no: 85-9843) kullanıldı. Bu sisteme ait primer antikora bağlanan sekonder antikor ile 15 dakika ve sekonder antikora bağlanan streptavidin-biotin-peroksidaz enzim kompleksi ile 15 dakika inkübasyon işlemleri gerçekleştirildi. Her bir aşamanın bitiminde kesitler phosphate buffer solution (PBS) ile yıkandı. Renklendirici olarak 3,3'-diaminobenzidine (DAB) ile 15 dakika inkübe edilen kesitlere hematoksilen ile zemin boyaması yapılarak lamelle kapatıldı.

İmmunhistokimyasal boyamada internal pozitif kontrol yanısıra çeşitli doku örnekleri (ÖR, PR için normal meme dokusu, Ki-67 için tonsil dokusu) pozitif kontrol olarak kullanıldı. Negatif kontrol için primer antikor aşaması atlanarak boyamaya devam edildi.

HE boyalı ve immunhistokimyasal boyama uygulanan örneklerin hepsi ışık mikroskobu (Olympus BX50) ile incelendi. (İmmünohistokimyasal inceleme, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır).

ÖR ve PR boyanma skorları semikantitatif yöntemle nükleer boyanma yok: (0), %1-%10 pozitif boyanma: (+), %10-%50 pozitif boyanma: (++), %50 ve üzeri pozitif boyanma: (+++) olarak değerlendirildi. Ki-67 boyanma skorları en yoğun boyanma gözlenen alanda en az 300 hücre sayılarak nükleer boyanma gösteren hücrelerin boyanmayan hücrelere oranı şeklinde hesaplanarak değerlendirildi.

G.İSTATİSTİKLER

Hasta gruplarından toplanan veriler bilgisayara aktarılarak veri tabanı oluşturuldu. Tüm istatistiksel hesaplamalar için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.0 bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı (deskriptif) istatistiksel bilgiler; ortalama (mean) $\pm$ standart sapma (SD) veya yüzdeler şeklinde gösterildi. Grup içi karşılaştırmada Wilcoxon W, gruplar arası karşılaştırama Mann-Whitney U ve χ^2 testi, korelasyonda Spearman's rho testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık, $p < 0.05$ olarak kabul edildi. (İstatistiksel inceleme, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılmıştır).

BULGULAR

1.Olguların demografik özellikleri (yaş, vücut kitle indeksi, gebelik ve parite)

Tüm olgular:

Ortalama yaş $43 \pm 5,8$; VKİ $26,2 \pm 3,3$; gravide $2,6 \pm 1,5$; parite $2 \pm 0,9$

Gurup GnRH-a:

Ortalama yaş $44 \pm 5,0$; VKİ $27,7 \pm 2,2$; gravide $3,1 \pm 1,8$; parite $2,3 \pm 1,1$

Gurup GnRH-a Add-back:

Ortalama yaş $41 \pm 6,8$; VKİ $24,5 \pm 3,6$; gravide $2,0 \pm 0,6$; parite $1,7 \pm 0,5$

Olguların demografik özelliklerinde, anlamlı fark saptanmadı.

Olguların demografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri (yaş, vücut kitle indeksi, gebelik ve parite)					
Gurup	Olgu No	Yaş	VKİ^a (bazal)	Gebelik sayısı	Parite sayısı
GnRH-a	1	50	24,9	3	3
	2	48	26,6	5	2
	3	42	29,6	2	2
	4	50	29,2	3	3
	5	41	30,6	5	3
	6	42	25,0	0	0
	7	39	27,9	4	3
	ort	$44 \pm 5,0$	$27,7 \pm 2,2$	$3,1 \pm 1,8$	$2,3 \pm 1,1$
GnRH-a +Add-back	1	50	21,2	1	1
	2	38	19,4	2	2
	3	45	24,8	2	2
	4	45	26,4	2	3
	5	36	29,3	2	2
	6	32	25,6	3	1
	ort	$41 \pm 6,8$	$24,5 \pm 3,6$	$2 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,5$
	p	,366	,101	,138	,138

^aVücut kitle indeksi

2. Olguların, 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hemogram değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması

Olguların 1. doz GnRH-a enjeksiyonunun uygulandığı tedavinin ilk günü, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hemogram değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması Tablo 2’de verilmiştir.

Gurup içi değerlendirmede her iki tedavi gurubunda 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü hemoglobin değerleri arasındaki fark, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hemogram değerleri değerleri arasındaki değişiklik anlamlıdır. Ancak bu değişiklik gruplar arası kıyaslamada anlamsızdır.

Tablo 2. Olguların, 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hemogram değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması								
Gurup	Olgu	Hb 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü	Hb operasyon günü	Hb Postop 24.saat	Hb değişimi (operasyon günü ile doz GnRH-a enjeksiyon günü)	Hb değişimi (Postop 24.saat ile operasyon günü)	p	
GnRH-a	1	10,00	12,00	10,00	2,00	-2,00		
	2	12,10	12,70	11,70	0,60	-1,00		
	3	11,10	10,90	9,90	-0,20	-1,00		
	4	11,10	12,60	11,60	1,50	-1,00		
	5	12,00	13,00	9,60	1,00	-3,40		
	6	12,10	13,10	10,80	1,00	-2,30		
	7	10,80	13,10	10,30	2,30	-2,80		
	ort	11,3±0,8	12,5±0,8	10,6±0,8	1,17±0,9	-1,93±1	*,028 ^a	*,017 ^b
GnRH-a + Add- back	1	9,00	12,10	10,34	3,10	-1,76		
	2	11,40	12,50	9,50	1,10	-3,00		
	3	11,20	14,20	12,00	3,00	-2,20		
	4	8,90	9,50	8,60	,60	-0,90		
	5	11,60	12,50	10,10	,90	-2,40		
	6	9,10	9,60	8,50	,50	-1,10		
	ort	10,2±1,3	11,7±1,8	9,8±1,3	1,53±1,2	-1,89±0,8	*,028 ^a	*,028 ^b

^a: operasyon günü ile 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü

^b: Postop 24.saat ile operasyon günü

Guruplar arası karşılaştırmada p>005

*: İstatistiksel olarak anlamlı

3. Olguların, 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24. hematokrit değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması

Olguların 1. doz GnRH-a enjeksiyonunun uygulandığı tedavinin ilk günü, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hematokrit değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması Tablo 3’de verilmiştir.

Gurup içi değerlendirmede her iki tedavi gurubunda 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü hematokrit değerleri arasındaki fark, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hematokrit değerleri arasındaki değişiklik anlamlıdır. Ancak bu değişiklik gruplar arası kıyaslamada anlamsızdır.

Tablo 3 Olguların, 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hematokrit değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması								
Gurup	n	Htc 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü	Htc operasyon günü	Htc Postop 24.saat	Htc değişimi (operasyon günü ile doz GnRH-a enjeksiyon günü)	Htc değişim (Postop 24.saat ile operasyon günü)	p	
GnRH-a	1	33,20	38,70	30,00	5,50	-8,70		
	2	39,00	39,30	33,20	0,30	-6,10		
	3	35,10	35,40	30,80	0,30	-4,60		
	4	34,90	37,90	34,40	3,00	-3,50		
	5	36,00	39,00	28,10	3,00	-10,90		
	6	36,50	38,80	31,80	2,30	-7,00		
	7	34,02	40,60	30,40	6,58	-10,20		
	ort	35,5±1,9	38,5±1,6	31,2±2,1	2,99±2,4	-7,29±2,8	*,018 ^a	*,018 ^b
GnRH-a+ Add-back	1	28,40	36,00	31,10	7,60	-4,90		
	2	35,30	36,00	30,00	0,70	-6,00		
	3	34,60	44,30	36,00	9,70	-8,30		
	4	29,40	31,10	27,20	1,70	-3,90		
	5	36,70	39,30	32,10	2,60	-7,20		
	6	29,10	30,00	27,00	0,90	-3,00		
	ort	32,3±3,7	36,1±5,3	30,6±3,4	3,87±3,8	-5,60±2,0	*,028 ^a	*,028 ^b

^a: operasyon günü ile 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü

^b: Postop 24.saat ile operasyon günü

Guruplar arası karşılaştırmada p>005

*: İstatistiksel olarak anlamlı

4. Olguların tedavi öncesi bazal ve tedavi sonrası, uterus-miyom hacimleri ile % olarak uterus/miyom hacim değişimleri ve gruplar arası kıyaslama

Olguların tedavi öncesi bazal ve tedavi sonrası uterus-miyom hacimleri ile % olarak uterus/miyom hacim değişimleri ve gruplar arası kıyaslamaları Tablo 4’de verilmiştir.

Gurup içi değerlendirmede; tedavi sonrasında tedavi öncesine oranla uterus ve myom hacminde sağlanan değişim, GnRH+Add-back gurubunda anlamlı iken GnRH-a gurubunda anlamsızdır. Yani GnRH+add-back grubunda tedavi sonrasında uterus ve myom hacminde anlamlı azalma gözlenirken, sadece GnRH analoglarında da azalma gözlendi, ancak bu istatistiksel olarak anlamsızdır.

Guruplar arası değerlendirmede ise; uterus ve myom tedavi öncesi hacmi, uterus ve myom tedavi sonrası hacmi ve % olarak uterus ve myom hacim değişimleri anlamsızdır.

Tablo 4 (Tedavi öncesi bazal ve tedavi sonrası uterus-miyom hacmi ve % olarak uterus/miyom hacim değişimi ve gruplar arası kıyaslama)									
Gurup no	n	Uterus hacmi-tedavi öncesi	Uterus hacmi-tedavi sonrası	Uterus hacmi % değişim ^a	^a p	Total myom hacmi-tedavi öncesi	Total myom hacmi-tedavi sonrası	Total myom hacmi % değişim ^b	^b p
GnRH-a	1	335	91	-72,84		42	17	-59,52	
	2	611	495	-18,99		76	23	-69,74	
	3	592	746	26,01		274	147	-46,35	
	4	120	122	1,67		80	73	-8,75	
	5	427	352	-17,56		306	335	9,48	
	6	481	278	-42,20		205	72	-64,88	
	7	522	348	-33,33		385	154	-60,00	
		441±171	347±224	-22,6 ±31,66	,128 ^a	195±133	117±110	-42,82±30,80	,063 ^b
GnRH-a+ Add-back	1	235	111	-52,77		77	30	-61,04	
	2	163	115	-29,45		31	25	-19,35	
	3	150	114	-24,00		101	35	-65,35	
	4	325	178	-45,23		80	44	-45,00	
	5	309	123	-60,19		71	38	-46,48	
	6	432	318	-26,39		132	38	-71,21	
		269±108	160±82	-40±15	*,028 ^a	82±34	35±7	-51,40±18,8	*,028 ^b

^a: Uterus hacim değişimi

^b: Myom hacim değişimi

Guruplar arası karşılaştırmada p>005

*: İstatistiksel olarak anlamlı

5.Olguların guruplar arası myometriyum ÖR, PR, Ki-67 ve myom ÖR, PR, Ki-67 düzeyleri

<i>Tablo 5.Guruplar arası myom ÖR,PR,Ki-67 ve myometriyum ÖR, PR,Ki-67 düzeyleri</i>							
Gurup	Olgu no	Myometriyum ÖR	Myom ÖR	Myometriyum PR	Myom PR	Myometriyum Ki-67 (%)	Myom Ki-67
GnRH-a	1	3+	3+	3+	3+	1	2
	2	3+	2+	3+	3+	5	10
	3	2+	2+	3+	3+	10	5
	4	3+	3+	3+	3+	3	5
	5	3+	3+	2+	3+	15	10
	6	2+	3+	3+	3+	10	8
	7	1+	2+	3+	3+	10	10
	Ort	2,43 ± 0,8	2,57± 0,5	2,86 ± 0,4	3,0±0,0	7,71± 4,9	7,14±3,2
GnRH-a+ Add-back	1	2+	3+	3+	3+	1	1
	2	3+	3+	3+	3+	2	3
	3	2+	3+	3+	3+	2	1
	4	2+	3+	3+	3+	1	2
	5	1+	3+	2+	3+	2	1
	6	1+	3+	2+	3+	1	1
	Ort	1,83 ± 0,7	3,00 ± 0,0	2,67± 0,5	3,00 ± 0,0	1,50 ± 0,6	1,50 ± 0,8
	P	,321	,067	,416	,321	,076	,052

Olguların gruplar arası myometriyum ÖR, PR, Ki-67 ve myom ÖR, PR, Ki-67 düzeyleri Tablo 5’de verilmiştir. Gruplar arasında myometriyum/myom ÖR; myometriyum/myom PR ve myometriyum-myom Ki-67 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tedaviye eklenen add-back rejim GnRH analoglarının tek başına meydana getirdiği reseptör ve proliferasyon belirteçleri üzerine olan etkisini değiştirmemiştir.

TARTIŞMA

Myomlar, reproduktif dönemin en sık görülen benign tümörleridir. Radikal tedavisi, cerrahidir. Bu amaçla en sık histerektomi veya myomektomi uygulanır. Ancak sex steroidlerinin myom etiyopatogenezindeki rolüne ilişkin veriler arttıkça cerrahi yerine, yeni medikal tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Gonadotropin releasing hormon analogları da (GnRH-a) bunlardan bir tanesidir (8).

GnRH analoglarının cerrahi öncesi kullanımıyla; uterus ve myom boyutlarında küçülme, midline kesi planlanan olgularda, pfannenstiel kesiyle operasyon yapmaya olanak sağlama, histerektomi tekniğini kolaylaştırma, intraaoperatif kan kaybında azalma, operasyon süresinde ve hastanede kalma süresinde kısalma gibi çok sayıda olumlu etkiler sağlanır (18). Ancak GnRH analoglarının bu olumlu etkilerinin yanısıra, oluşturduğu hipoöstrojenizme bağlı bir dizi önemli yan etkiler meydana gelmektedir. Bunlar; sıcak basması, terleme atakları, disparoni, insomnia, libidoda azalma gibi vazomotor semptomlar ile kemik mineral dansitesinde azalma ve kan lipid düzeyinde artmadır (20,21). GnRH analoglarının olumlu etkilerini ortadan kaldırmadan neden olduğu yan etkileri en aza indirmek, hasta konforu ve tedaviye uyumu artırmak amacıyla add-back kombinasyonları denenmiştir (19,23,24).

GnRH analog ve add-back kombinasyonunun klinik etkileri hakkında çok sayıda araştırma vardır. Ancak araştırabildiğimiz kadarıyla add-back tedavinin, myom ve myometriyumdaki östrojen ve progesteron reseptörleri üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalara rastlanamadı. Proliferasyon üzerine olan etkileri konusundaki araştırmalar da sınırlıdır. Bu amaçla GnRH analoglarının myom ve myometriyum üzerindeki östrojen ve progesteron reseptörleri ile proliferasyon üzerine olan etkisinin tibolon ile yapılan add-back tedavi ile değişikliğe uğrayıp uğramadığı araştırıldı. İmmunhistokimyasal düzeydeki çalışmamıza ilaveten add-back tedavinin GnRH analoglarının tek başına kullanımı ile elde edilen uterin ve myom volümünde küçülme, hastanın kan tablosunda iyileşme ve intraoperatif kan kaybında azalma gibi olumlu etkilerini değiştirip değiştirmediği de araştırıldı.

Add-back tedavi ile ilgili genel görüş bu tedavinin GnRH analoglarına benzer şekilde uterus ve myom boyutunda küçülmeye neden olduğu (19,23,24), vajinal kanama miktarını azaltarak hastaların hemogram ve hematokrit değerlerinde yükselme sağladığı, intraperatif kanamayı GnRH tedavisinde olduğu gibi azaltığıdır (29,151). Araştırmamızda hem GnRH analog gurubunda hem de GnRH-a+add-back gurubunda literatürdekine benzer

şekilde olguların kan tablosunda düzelme, intraoperatif kanama miktarında azalma tespit edildi. GnRH-a+add-back grubunda uterus ve myom boyutundaki değişimde, anlamlı küçülme sağlandı. GnRH analog grubunda da azalma kaydedildi, ancak bu anlamlı bulunmadı. Literatürden farklı bir sonucun elde edilmesindeki nedenin çalışmamızdaki olgu sayısının azlığından kaynaklandığı söylenebilir. Bundan dolayı daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

İmmünohistokimyasal teknik ile GnRH analoglarının myom ve myometriyumdaki reseptör düzeyi ve proliferasyon üzerine olan etkilerinin, add-back rejimi ile değişikliğe uğrayıp uğramadığı araştırıldı. Bunun sonucu olarak add-back tedavinin GnRH analoglarının ÖR, PR ve Ki-67 üzerine olan etkisini değiştirmedığı saptandı.

Literatüre bakıldığında, GnRH analoglarının myom ve myometriyal reseptör üzerine olan etkisi konusunda fikir birliğinin olmayıp sonuçların değişkenliği göze çarpar. Örneğin;

Russo P ve arkadaşları (152), GnRH analog tedavisi alan hasta grubunda, kontrol grubuna oranla uterin ve myom volümünde istatistiksel olarak anlamlı küçülme ve myom dokusundaki ÖR ve PR düzeylerinde anlamlı azalma saptarken, Regidor PA ve arkadaşları (153) reseptörlerde artış gözlemiştir. Uemura T ve arkadaşları (154) ise GnRH analog tedavi grubunda, kontrol grubuna oranla myomda artmış ÖR ve azalmış PR düzeyleri saptamışlardır. Myom boyutlarında sağlanan küçülmenin azalan PR düzeyi ile ve tedavi kesildikten sonra tekrar myom boyutlarındaki büyümenin artmış ÖR düzeyi ile korele olduğu öne sürülmüştür.

Bu çalışmalarda reseptör düzeyinde farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeninin, kontrol grubunun proliferatif faz, sekretuar faz veya menstrüel faz gibi menstrüel siklusun farklı safhalarına göre gruplandırılmamasından veya olgular arasında standardizasyon yapılmamasından oluştuğu söylenebilir. Bilindiği üzere dokulardaki ÖR ve PR düzeyi siklus içi steroid hormonlarının regülasyonu altındadır ve menstrüel siklusun farklı dönemlerinde fizyolojik olarak farklı reseptör baskınlığı izlenir. Örneğin; proliferatif fazda daha yüksek reseptör seviyesi vardır (155).

Englund ve arkadaşları (77) tarafından yapılan çalışmada ise kontrol grubu menstrüel siklusun, proliferatif ve sekretuar fazına göre ayrılmıştır. Her iki kontrol grubu ve GnRH analog tedavi grubunda, myomdaki ÖR seviyesi myometriyumdan yüksek bulunmuştur. Proliferatif faz kontrol grubunda myom ve myometriyal ÖR ve PR seviyesi, sekretuar faza oranla daha yüksek bulunmuştur. GnRH analog tedavi grubunda ise hem myom hem de myometriyal ÖR seviyesi proliferatif faza benzer olup sekretuar fazdan

belirgin yüksek bulunurken, PR seviyesi sekretuar faza benzer olup proliferatif faza oranla belirgin daha düşük bulunmuştur. Schmidt-Gollwitzer ve arkadaşları (156) tarafından yapılan çalışmanın sonuçları da benzerdir.

Rein ve arkadaşları (157) ise tedavi gurubundaki myom ÖR konsantrasyonunu, kontrol gurubuna oranla daha fazla bulmuştur. Ortalama myom PR düzeyi ile myometrial ÖR ve PR düzeylerinde iki gurup arasında fark saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada da kontrol gurubunun menstrüel siklusa göre klasifikasyonu yapılmamıştır.

Vollenhoven ve arkadaşları (76) ise GnRH analog tedavisi alan ve almayan guruplar arasında reseptör düzeylerinde fark gözlememiştir. Bu araştırmada hem kontrol gurubunun menstrüel siklusa göre ayrımı yapılmamış olması, hem de immunhistokimyasal olarak farklı bir teknik kullanılması, Englund ve arkadaşlarından farklı sonuç elde edilmesindeki neden olabilir. Myom ve myometriyal dokudaki ÖR ve PR mRNA ekspresyonu ile ÖR ve PR bağlanma kapasitesine bakılarak birbirleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Tedavi alan ve almayan guruplar arasında benzer bulunan aslında ÖR ve PR mRNA düzeyidir. Oysa GnRH analog tedavisi ile hem myom hem de myometriyumda ÖR ve PR bağlanma kapasitesi artmıştır. Myomdaki reseptör bağlanma kapasitesi, myometriyuma oranla daha fazla bulunmuş ve artmış reseptör bağlanma kapasitesi ile sirkülasyondaki östrojen düzeyinin azalmasına ve sonuçta myom boyutunda küçülmeye neden olduğu öne sürülmüştür.

Van de Ven J ve arkadaşları (158), GnRH analoglarından Triptorelin ve Goserelin'i siklusun luteal fazındaki kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Her iki analog arasında, ÖR ve PR düzeyleri ile uterin volüm ve myom volümündeki azalma açısından fark saptanmamıştır. Her iki GnRH analog tedavisinde hem myom hem de myometriyal ÖR düzeyinde anlamlı bir artış (myomdaki artış myometriyuma oranla yaklaşık 5 kat fazla) izlenirken PR düzeyinde myomda anlamsız, myometriyal dokuda ise anlamlı azalma kaydedilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak tedaviye siklusun 21. günü başlanmış ve cerrahi öncesi 4 ay devam edilmiştir.

Bozzını ve arkadaşları (3), GnRH analoglarına en fazla yanıt verip myom boyutunda en fazla küçülme sağlanan gurubun, kontrol grubuna oranla en düşük ÖR, en yüksek PR düzeylerinin saptandığı gurup olduğunu göstermiştir.

GnRH analoglarının myom ve myometriyumdaki ÖR ve PR üzerine etkisi konusunda fikirbirliği yokken, proliferasyon üzerine etkisi konusunda görüşler aynıdır ve bu azalma şeklindedir (12,54,83,159).

PCNA ve Ki-67, dokudaki proliferasyonu gösteren belirteçlerdir. PCNA (Proliferation cell nuclear antigen) hücre siklusunun S fazında sentezlenir ve S fazındaki hücreleri değerlendirir. Ki-67 ise siklik hücrelerde hücre siklusunun geç G1'den S, G2 ve M fazlarına kadar eksprese olur ve sonuçta hücre siklusunun sadece mitotik fazdaki hücreleri değerlendiren mitotik indeksden çok siklik hücrelerin oranını gösterir (53,54).

Menstrüel siklusun tüm fazlarında (sekretuvar fazda, proliferatif faza oranla daha fazla olmak üzere) myom dokusundaki Ki-67 düzeyi myometriyuma oranla belirgin yüksektir (54,79). Pavlovich ve arkadaşları (155), myomun periferindeki proliferatif aktivitenin myomun santraline oranla daha fazla olduğunu göstermiştir.

Proliferatif aktivite, GnRH analog tedavisiyle azalır. Nisolle ve arkadaşları (83); GnRH analog tedavisi ile myomdaki Ki-67 düzeyinde azalma gözlemiş, bu değer hem proliferatif hem de sekretuvar faz kontrol gurubuna oranla daha düşük bulunmuştur. Vu K ve arkadaşları (54), proliferasyon belirteci olarak PCNA'yı kullanmış ve benzer şekilde proliferatif aktivitede azalma saptamıştır.

Regidor ve arkadaşlarının (160) çalışmasında benzer şekilde tedavi gurubunda Ki-67 belirgin azalırken farklı diferensiasyon markeri olan desmin, vimentin, M-cadherin de değerlendirilmiş ve değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan önemli bir farkı, olguların premenopoz-menopoz özelliklerinin dikkate alınmamış olmasıdır.

Zasławski ve arkadaşları (161) tarafından, siklusun proliferatif faz, sekretuvar faz ve postmenopozal dönemlerinde ÖR, PR ve PCNA, Ki-67 düzeyleri değerlendirilmiştir. Gurup içinde myom dokusundaki reseptör ve proliferasyon düzeyinin myometriyuma oranla daha yüksek olduğu, ancak guruplar arasında fark olmadığı öne sürülmüştür. Epidemiyolojik bilgiler postmenopozal dönemde uterin myomların küçüldüğünü açıkça gösterir. Bu çalışmada ÖR ve PR düzeyi ile proliferasyon belirteci olan PCNA ve Ki-67 düzeylerinde guruplar arasında fark gözlemlenmemesi ilginçtir. Bu sonuç klasik tanımlanmış bilgilerle açıklanamamaktadır.

GnRH analoglarının myom ve myometriyumdaki proliferasyon üzerine olan inhibitör etkisi açıkça gösterilmektedir. Ancak, reseptör konusunda yerleşmiş ortak bir sonuç yoktur. Reseptör düzeyinde saptanan farklı sonuçlar; metodolojinin farklılığından, hasta karakterizasyonundan, myomun boyut, sayı ve yerleşim yerinden, doku örneklerinin

alınma zamanından ve reseptör tayininde kullanılan farklı tekniklerden kaynaklanmış olabilir.

İmmünohistokimyasal düzeydeki değerlendirmemizde add-back tedavinin GnRH analoglarının ÖR, PR ve Ki-67 üzerindeki etkisini değiştirmedığını, aynen koruduğu saptandı. Bu sonuç add-back tedavi olarak tibolonu tercih etmemizden kaynaklanabilir. Çünkü tibolon saf östrojenik veya saf progestajenik bir preparat olmayıp zayıf östrojenik, zayıf progestajenik ve zayıf androjenik etki gösteren bir bileşiktir. Tibolon, “Doku Seçici Östrojenik Aktivite Düzenleyicisi” adı verilen yeni bir guruba dahildir (132).

Literatüre bakıldığında tibolonun, ağırlıklı olarak endometriyum üzerine olan etkisinin incelendiği gözlenir. Myom ve myometriyum üzerine etkisi konusunda yeterli veri yoktur. Sex steroid reseptörlerinin endometriyum gibi (117) uterusun myometriyum ve myom dokusunda da (118,119) yaygın dağılım göstermesi, tibolonun myom ve myometriyal reseptörler üzerinde de endometriyuma benzer etki oluşturabileceği düşüncesini doğurmaktadır.

Tibolon oral alımın ardından karaciğer ve bağırsaklarda hızla metabolitlerine dönüşür. Başlıca metabolitleri; progestajenik ve androjenik etkili Δ -4 izomeri ile östrojenik etkili 3α -Hidroksitibolon ve 3β -Hidroksitibolon izomerleridir. Tibolon ve metabolitleri; zayıf östrojenik, zayıf progestajenik ve zayıf androjenik etki gösterir. En önemli özelliği doku seçici etkiye sahip olmasıdır. Endometriyum ve memede östrojenik aktiviteye neden olmazken beyin, kemik ve vajinada östrojenik etki sağlar (132).

GnRH analoglarının östrojen ve progesteron reseptörü ile proliferasyon üzerine olan etkisini değiştirmemesinde, bu doku seçici etkisi ile diğer saf östrojen ve progesteronlara oranla daha zayıf steroid karakteri taşıması neden olabilir.

Tibolonun zayıf östrojenik etki göstermesinin nedenlerinden en önemlisi, kendi etkilerini kısıtlayabilmesidir. Östrojenik etkili tibolon metabolitleri olan 3α -Hidroksitibolon ve 3β -Hidroksitibolon, yine tibolonun kendi metaboliti olan Δ -4 izomeri tarafından zayıf sülfatlı forma dönüştürülür ve endometriyumda lokal östrojenik birikim engellenir. Bu durum sülfataz inhibisyonu (134) ve sülfotransferaz aktivasyonu (133) ile sağlanır. Sülfataz inhibisyon etkisi meme ve endometriyumda yüksek oranda görülürken, kemikte görülmez. Sonuçta tibolon endometriyum ve memeyi kendi östrojenik etkisinden korurken kemik doku üzerine olumsuz etki yapmaz (134).

Zayıf östrojenik etki göstermesinin nedenlerinden biri de her iki östrojenik metabolitinin reseptör afinitelerinin, östradiole oranla daha zayıf olmasıdır (134). Ancak klimakterik semptomların hafifletilmesi açısından devamlı kombine östrojen ve progesteron preparatlarına benzer etkinliğe sahiptir (136). Ooferektomize ratlarda tibolonun östrojenik etkisi yüzde olarak değerlendirildiğinde bu değer yaklaşık %6'dır. Bu etki etinil östradiol için %100 iken, noretisteronda % 0.7, noretinodrelde 2.6'dır (135).

Tibolonun iskelet yapısında östrojenlerde bulunan aromatik A halkasının bulunmaması tibolonun aromataz etkisinden kurtulmasını, dolayısıyla intrinsek östrojenik etki göstermemesini sağlar. Düşük östrojenik aktivite göstermesinin nedenlerinden biri de budur (132,138).

Tibolonun progestajenik etkisine gelince bunu, Δ -4 izomeri aracılığıyla sağlar ve diğer saf gestajenlere oranla daha zayıf progestajenik etki gösterir (141). Tibolon ve Δ -4 izomerinin PR'ye olan afinite ve agonistlik aktivitesini azaltan diğer gestajenik ajanlarda bulunmayan 7α methyl gurubudur. Δ -4 izomerinin PR için reseptör agonist aktivite etkisi doğal progesteronlara benzer, ancak noretisteron ve noretinodrelden sırasıyla 0.03 ve 0.5 kat daha zayıftır (135).

Tibolon androjenik etkisini, Δ -4 izomeri aracılığıyla sağlar. Bu androjenik aktivite testosterondan çok daha düşüktür (141). Östrojen içeren preparatların aksine, sex hormon bağlayıcı hormon (SHBG) konsantrasyonunu azaltır ve serbest testosteron düzeyini artırır. Sonuçta duygu durumu ve libido üzerinde olumlu etki sağlar (141,142,143).

Tibolon proliferasyon üzerine antimitotik, antiproliferatif etki gösterir ve bunu progestajenik özelliği ile sağlar. Antiöstrojenik etki östradiol aracılı büyüme faktörlerinin salınımını engeller. Ayrıca glikojen akümülyasyonu, prolaktin sekresyonu gibi mitotik faktörlerin de inhibisyonuna neden olur. Sonuçta tibolonun progesteron üzerinden, antiproliferatif ve antimitotik etkisi ortaya çıkar (132). Antiproliferatif etkide Δ -4 izomerinin endometriyum üzerine olan antiöstrojenik fonksiyonunun da yeri vardır (135).

Tibolon, vajinal epitel üzerinde maturasyon ve karyopiknotik indeksi artırır (144). Vajinal matürasyon indeksi (VMİ) (=karyopiknotik indeks, maturasyon indeksi) vajinal epiteldeki östrojenik etkinin göstergesidir. Östrojen tedavisi vajinal epiteli kalınlaştırır ve revaskülarizasyonunu sağlar, süperfisyal hücrelerin sayısını ve doğal olarak VMİ'ni artırır. Sonuçta tibolon VMİ'de iyileşme sağlayarak vajinal atrofiyi önler ve ürogenital semptomları azaltır (147).

Endometriyal hücrelerde ise östrojen benzeri etki yapmaz. Endometriyum stümüle etmez ve proliferasyon belirteci Ki-67 düzeyinde artışa neden olmaz (149). Endometriyal değerlendirmelerde çoğunlukla atrofik endometriyum ve nadiren de hiperplazi gözlenir (140).

Araştırmamızda, tibolonun GnRH analoglarının myom ve myometriyumdaki proliferasyon üzerine olan etkisini değiştirmede, Ki-67 proliferasyon belirtecini aynı seviyede kaldığı saptandı. Neden, yine add-back olarak tibolonu tercih etmemizden kaynaklanıyor olabilir. Çünkü literatüre bakıldığında, farklı add-back rejimlerin farklı proliferatif etki sağladığı görülür. T Mızutani ve arkadaşları (25) tarafından, add-back tedavi olarak sadece konjuge ekin östrojen, konjuge ekin östrojen+medroksiprogesteron asetat kombinasyonu veya sadece medroksiprogesteron asetat verilerek proliferasyona olan etkisi araştırıldığında, GnRH analoglarının Ki-67 düzeyinde meydana getirdiği azaltıcı etkinin, konjuge ekin östrojen ve konjuge ekin östrojen+medroksiprogesteron asetat grubunda ortadan kalktığı, ancak medroksiprogesteron alan grupta ise korunduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada temel mitojenin östrojen olduğu ve add-back tedavi rejimini belirlerken, bunun göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Sonuç olarak araştırmamızda GnRH analoglarının hipoöstrojenik yan etkilerini azaltmak amacıyla verilen add-back tedavinin GnRH analoglarının olguların kan tablosunda düzelme, intraoperatif kan kaybını azalma, uterus - myom boyut ve hacminde küçülme gibi olumlu klinik etkileri ile myom ve myometriyal dokudaki reseptör ile proliferasyon üzerine olan etkisini değiştirmede gözlemlendi. Bu durum add-back rejim olarak zayıf östrojenik, zayıf progestajenik ve zayıf androjenik etkili tibolonu seçmemizden kaynaklanıyor olabilir. Tibolonun diğer saf östrojen ve progesteronlara oranla reseptör affinitesinin ve potensinin daha düşük olması, intrensek östrojenik aktivitesinin olmaması en önemlisi tibolon metabolitlerinin doku selektif etki göstererek uterusda kendi östrojenik stimülasyonunu inhibe etmesi bu zayıf etkisine neden gösterilebilir. Tibolonun GnRH analoglarının antiproliferatif etkisini değiştirmemesi, tibolonun progestajenik özelliği nedeniyle sağladığı östrojenik inhibisyona bağlıdır.

Yaptığımız araştırmalara göre tibolonun GnRH-a ile birlikte kullanımının östrojen ve progesteron reseptörlerine olan etkisine ilişkin bir araştırmaya rastlanılamamıştır. Proliferasyon üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. Bu nedenle bu konuda daha ileri ayrıntılı çalışmalara gereksinim duyulacağı ve tibolonun rutin kullanımının henüz erken olduğu kanısına varılmıştır.

SONUÇLAR

- Her iki grupta 3 aylık tedavi sonunda olguların hemogram ve hematokrit değerlerinde anlamlı artış sağlanmıştır. Gruplar arasında ise anlamlı fark gözlenmemiştir.
- Tedavi sonrasında her iki grupta uterus-miyom boyut ve hacminde azalma gözlenmiştir. GnRH analog grubunda bu azalma istatistiksel olarak anlamsız iken GnRH-a+add-back grubunda anlamlı bulunmuştur.
- İntraoperatif kanama miktarı her iki grupta benzer bulunmuştur.
- İmmunhistokimyasal analiz ile her iki grupta miyom ve miyometriyal dokudaki ÖR, PR ve Ki-67 düzeyi benzer olarak bulunmuştur.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada immünohistokimyasal teknik ile GnRH-a+add-back tedavinin, myom ve myometriyumdaki reseptör düzeyi ve proliferasyon üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma Düzeni: Semptomatik myoma uteri tanısı konularak myomektomi veya histerektomi kararı verilmiş 20 sağlıklı kadın araştırmaya alınarak 2 farklı guruba randomize edildi. 1. guruba sadece GnRH-a tedavisi, 2. guruba GnRH-a+add-back tedavisi 3 ay süreyle verildi. 1.doz GnRH-a günü (tedavi başlangıcı) ve operasyon günü (tedavi sonu) uterus ve myom boyutları ultrasonografi ile değerlendirildi. Uterus ve myom hacmi hesaplanırken ($\pi/6 \times D1 \times D2 \times D3$) formülü kullanıldı (D1, D2 ve D3, uterus ve myomun en büyük üç çapını yansıtmaktadır). Birden fazla myomu olan olgularda tüm myomların hacmi ayrı ayrı hesaplanarak bunların toplamı alındı.

Tüm olguların 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24. saat hemogram ve hematokrit değerleri kaydedildi.

Tüm olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası uterus-myom boyut ve hacimleri ile 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24. saat hemogram ve hematokrit değerleri grupiçi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

İmmünohistokimyasal patolojik inceleme ile her 2 gurubun myom ve myometriyal ÖR, PR ve Ki- 67 düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta olguların kan tablosunda düzelme, intraoperatif kanama miktarında azalma tespit edildi. GnRH-a+add-back gurubunda uterus ve myom boyutunda anlamlı azalma sağlandı. GnRH analog grubunda da azalma kaydedildi, ancak bu anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Araştırmamızda GnRH analoglarının hipoöstrojenik yan etkilerini azaltmak amacıyla verilen add-back tedavinin GnRH analoglarının olguların kan tablosunda düzelme, intraoperatif kan kaybını azalma, uterus - myom boyut ve hacminde küçülme gibi olumlu klinik etkileri ile myom ve myometriyal dokudaki reseptör ile proliferasyon üzerine olan etkisini değiştirmediği saptandı. Bu durumun add-back rejim olarak zayıf östrojenik, zayıf progestajenik ve zayıf androjenik etkili tibolonu seçmemizden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

EK: Anamnez Form Örneği

GnRH-a/GNRH-a+Add-back TEDAVİSİ

Adı Soyadı:							
Olgu No:		TEDAVİ VERİLİŞ ZAMANLARI					
Dosya No:		1. Uygulama:					
Tlf:		2. Uygulama:					
Yaş:		Doğum Tarihi:		3. Uygulama:			
Boy:		Kilo:		BMI:			
ÖZGEÇMİŞ							
Sistemik hastalık	DM()	CVH()	Ht ()	Hipertroidi()	Hipotroidi ()	Diğer()	Yok()
Operasyon öyküsü:	Yok() Var ()						
Geçirilmiş operasyon (Varsa)	C/S() Appendektomi() Kolesistektomi () L/S () L/T() L/S girişim () (Ayrıntılı yazınız) Diğer () (Ayrıntılı yazınız)						
Sigara	Var () Yok ()						
Pasif sigara içiciliği	Var () Yok ()						
İlaç kullanımı	Var () (.....) Yok()						
JİNEKOLOJİK/ OBSTETRİK ÖZGEÇMİŞ							
Obstetrik öykü	G:	P:	A:	D&C:	EG:		
Menarş							
Evlenme yaşı							
Geçirilmiş genital girişimler							
Son korunma Yöntemi	OKS () RİA () BTL() Barrier () Kİ /Takvim () Cilt altı implant () YOK ()						
OKS	1 yıldan fazla () 1 yıldan az () Yok ()						
RIA	6 aydan kısa () 6 aydan uzun süre () Yok ()						
GnRH-a/GNRH-a+Add-back TEDAVİSİ ÖNCESİ PARAMETRELER							
Myom (Çap / Boyut / Sayı/ yerleşim)							
Uterus /Adneks boyutları							
Menstrüel siklus düzeni (Girişim öncesi)	gün / gün / ped						
Lab. Değerleri	FSH:	LH:	E2:	Prog:	B-HCG:	Prl:	
	AFP:	CEA:	CA 125:	CA 19-9:	CA 15-3:		
Hb/Htc: (Girişim öncesi)							
Serum Fe paneli	Serum Fe:	SDBK:	Ferritin:				
Lipit Profili	T Kol:	Trig:	HDL:	LDL:			
Endometriyal histopatolojik değerlendirme							
F&C ()	Pipelle BX ()						
Servikovajinal smear							
Vazomotor semptomlar	Yok()	Minimal ()	Orta()	Şiddetli ()			
Ürogenital semptomlar	Yok()	Minimal ()	Orta()	Şiddetli ()			

GNRH-a/GNRH-a +Add-back TEDAVİSİ SONRASI PARAMETRELER

Myom (Çap/Boyut/Sayı/Yerleşim)	
Uterus/Adneks boyutları	
Menstrüel siklus düzeni (Girişim sonrası)	gün / gün / ped
Lab. Değerleri	FSH: LH: E2: Prog: B-HCG: Prl: AFP: CEA: CA 125: CA 19-9: CA 15-3:
Hb/Htc: (Girişim sonrası)	
Serum Fe paneli	Serum Fe: SDBK: Ferritin:
Lipit Profili	T Kol: Trig: HDL: LDL:
Myometriyal dokuda ERdüzeyi	
Myometriyal dokuda PR düzeyi	
Myometriyal dokuda Ki-67 düzeyi	
Myom dokusunda ER düzeyi	
Myom dokusunda PR düzeyi	
Myom dokusunda Ki-67düzeyi	
Servikovajinal smear	
Vazomotor semptomlar	Yok() Minimal () Orta() Şiddetli ()
Genitoüriner yakınmalar	Yok() Minimal () Orta() Şiddetli ()

İNTRA/POSTOPERATİF DEĞERLENDİRME (GnRH-a/GnRH-a+ Add-back)

Operasyon süresi:	Anestezi indüksiyon: Cilt insizyon başlangıcı: Round: Uterus/Uterus+adneks çıkarılması: Kaf kapatılması: Batin kapatılması: Cilt kapatılması:
İntraoperatif komplikasyon	Yok () Var ()
İntraop kann tx gereksinimi:	
Myom/myomlar hacmi (Su testi)	
Postop Hb/Htc(1.gün):	

KAYNAKLAR

- (1) Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids. Br J Obstet Gynecol 1990;97:285-298
- (2) Cramer DW. Epidemiology of myomas. Seminars in Reproductive Endocrinology 1992;10:320-324
- (3) Bozzini N, Consuelo JR, Domingos AP. Effects of treatment with gonadotropin releasing hormone agonist on the uterine leiomyomata structure. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003; 82: 330-334
- (4) Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata:etiology,symptomatology and management. Fertil Steril 1981;36:433-445
- (5) Gambone JC, Reiter RC. Nonsurgical management of chronic pelvic pain: a multidisciplinary approach. Clin Obstet Gynecol 1990;331(1):205-11
- (6) Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. Obstet Gynecol 1997;90:967-973
- (7) Schwartz SM, Voigt L, Tickman E, Yarbrow P, Daling J, Scholes D. Familial aggregation of uterine leiomyomata. Am J Epidemiol 2000b;151:10
- (8) Romana A. Nowak. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology 1999;13(2):223-238
- (9) Stewart EA. Uterine fibroids. Lancet 2001;357:293-9
- (10) Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, et al.. Pathology and pathophysiology of uterine smooth muscle tumors. Environ Health Perspect 2000;108(5):779-84

- (11) Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: A review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037-54
- (12) Mizutani T, Sugihara A, Nakamuro K et al. Suppression of cell proliferation and induction of apoptosis in uterine leiomyoma by gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1253-5
- (13) Adamson GD. Treatment of uterine fibroids: current findings with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:746-51
- (14) Van Leusden HA. Symptom free interval after triptorelin treatment of uterine fibroid: long term result. *Gynecol Endocrinol*. 1992;6:189-98
- (15) Dou Q, Tarnuzzer RW, Williams RS, Schultz GS and Chegini N. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in leiomyomata: a mechanism for gonadotrophin releasing hormone agonist-induced tumor regression. *Mol Hum Reprod* 1997;3:1005-1014
- (16) Rein MS, Friedman AJ, Pandian MR, Heffner LJ. The secretion of insulin-like growth factors I and II by explant cultures of fibroids and myometrium from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 1990b;76:388-394
- (17) Straw EY, Novy MJ, Burry KA and Bethea CL. Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1837-1844
- (18) Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy pre-operative GnRH analogue for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002;109:1097-108
- (19) Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS, Barbieri RL. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Oct;163(4 Pt 1):1114-9

- (20) Friedman AJ. Treatment of uterin myomas with GnH agonist. *Sem Reprod Endocrinol* 1993;11:154-61
- (21) Broekmans FJ. GnH agonist uterin leiomyoma. *Hum Reprod* 1996;11 (suppl 3):3-25
- (22) Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Brioschi D, Dorta M. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence. *BR. J. Obstet. Gynaecol* 1990;97(5):393-396
- (23) Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? *Br.J.Obstet.Gynecol* 1998;105:475-485
- (24) Adashi EY. Long-term gonadotropine-releasing hormone agonist therapy, the evolving issue of steroidal 'add-back' paradigms. *Hum Reprod* 1994;9:1380-1397
- (25) Mizutani T, Sugihara A, Honma H, Komura H, Nakamuro K and Terada N. Effect of steroid add-back therapy on the proliferative activity of uterine leiomyoma cell under gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Gynecological Endocrinology* 2005 February;20(2):80-83
- (26) Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:89-96
- (27) Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217-1223
- (28) Edgren RA, Elton RL and Calhoun DW. Studies on the interactions of östriol and progesterone . *J. Reprod. Fertil* 1961;2:98
- (29) Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, Leboff MA prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-

progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism 1993 June;76(6):1439-1445

(30) Palompa S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effect of tibolone administered with gonadotropin –releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata Fertility and Sterility 1998 July;70(1):111-118

(31) Palomba S, Affinito P, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Long term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone agonist for treatment of uterine leiomyomas: effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass, and lipid profile. Fertil Steril 1999;72:889-95

(32) Lindsay PC, Shaw RW, Bennink HJ and Kicovic P. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). Fertil Steril 1996;65:342-348

(33) Gambone JC, Reiter RC. Hysterectomy: improving the patient's decision-making process. Clin Obstet Gynecol 1997;40:868–877

(34) T. Atasü, S. Şahmay. Kadın hastalıkları, Jinekoloji, İkinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000; 287-293

(35) Hillard PA. Kadın genital traktus benign hastalıkları, semptom ve bulgular. Novak Jinekoloji, (Eds) Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. 12th Edition. Hong Kong: Williams &Wilkins, 1996;361

(36) Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1998;12:177-195

(37) Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. Epidemiology 1998b;9:511-517

- (38) Sato F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Kudo R. Early normal menstrual cycle pattern and the development of uterine leiomyomas. *J Womens Health Gend Based Med* 2000b;9:299-302
- (39) Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1988;72:853-857
- (40) Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:359-362
- (41) Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:909-914
- (42) Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Body fat distribution and uterine leiomyomas. *J Epidemiol* 1998;8:176-180.
- (43) Shikora SA, Niloff JM, Bistran BR, Forse RA, Blackburn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991;7:251-255
- (44) Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999;94:395-398
- (45) Rose DP, Goldman M, Connolly JM, Strong LE.. High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1991;54:520-525
- (46) Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996a;7:440-442
- (47) Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health* 1996;86:858-862

- (48) Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986;46:232-236
- (49) Daniel M, Martin AD, Faiman C. Sex hormones and adipose tissue distribution in premenopausal cigarette smokers. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:245-254
- (50) Wack JT, Rodin J. Smoking and its effects on body weight and the systems of caloric regulation. *Am J Clin Nutr* 1982;35:366-380
- (51) Wyshak G, Frisch RE, Albright NL, Albright TE, Schiff I. Lower prevalence of benign diseases of the breast and benign tumours of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *Br J Cancer* 1986;54:841-845
- (52) Baserga R. A highly readable, concise text on cell cycle and cell growth. *The Biology of cell Reproduction*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1985
- (53) Rintala Sirpa, Kujansuu Err-kki, Teisala Klaus, Immo Rantala, Kivinen Seppo, Tuimala Risto. GnRH analogues and uterine leiomyomas. Effect of Hormone Replacement Therapy on Cell Proliferation. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:276-279
- (54) Vu K, Greenspan DL, Wu TC, Zacur HA, Kurman RJ. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol* 1998;29(4):359-63
- (55) Crocker J, Boldydar DA, Egan MJ. How should we count AgNORs? Proposals for a standardised nomenclature. *J Pathol* 1989;158:189-94
- (56) Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000;108(5):791-793
- (57) Folkerd EJ, Newton CJ, Davidson K, Anderson MC, James VH. Aromatase activity in uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem* 1984;20:1195-1200

- (58) Tsuda H, Kawabata M, Nakamoto O, Yamamoto K. Clinical predictors in the natural history of uterine leiomyomata: preliminary study. *J Ultrasound Med* 1998;17:17-20
- (59) Perrot M, Applanat M, Groyer-Picart MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgrom E. Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbit and humans. *Endocrinology* 1988;123:1511-9
- (60) Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 2000;141:3852-3861
- (61) Yamamoto T, Takamori K, Okada H. Estrogen biosynthesis in leiomyoma and myometrium of the uterus. *Horm Metab Res* 1984;16:678-679
- (62) Otubu JA, Buttram VC, Besch NF, Besch PK. Unconjugated steroids in leiomyomas and tumor-bearing myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:130-133
- (63) Pollow K, Sinnecker G, Boquoi E, Pollow B. In vitro conversion of estradiol-17 beta into estrone in normal human myometrium and leiomyoma. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978b;16:493-502
- (64) Liehr JG, Ricci MJ, Jefcoate CR, Hannigan EV, Hokanson JA, Zhu BT. 4-Hydroxylation of estradiol by human uterine myometrium and myoma microsomes: implications for the mechanism of uterine tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9220-9224
- (65) Martucci CP, Fishman J. P450 enzymes of estrogen metabolism. *Pharmacol Ther* 1993;57:237-257
- (66) Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998;19:1-27
- (67) Chen L, Lindner HR, Lancet M. Mitogenic action of oestradiol-17 beta on human myometrial and endometrial cells in long-term tissue cultures. *J Endocrinol* 1973;59:87-97

- (68) Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000; 65:585-592
- (69) Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Jan;172(1 Pt 1):14-8
- (70) Matsuo H, Maruo T and Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its upregulation by progesterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82: 293-299
- (71) Goodman AL. Progesterone therapy in uterine bromyoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1946; 6: 402-408
- (72) Harrison -Woolrych M and Robinson R . Fibroid growth in response to high-dose progestogen.. *Fertil Steril* 1995;64,191-192
- (73) Mixson WT, Hammond DO. Response of bromyomas to a progestin.. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1961;82: 754-760
- (74) Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM et al . A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertility and Sterility* 1988;49:404- 409
- (75) Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Warner C, Clinton GM. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Jun;80(6):1876-81
- (76) Vollenhoven BJ, Pearce P, Herington AC, Healy DL. Steroid receptor binding and messenger RNA expression in fibroids from untreated and gonadotrophin-releasing hormone agonist pretreated women. *Clin Endocrinol* 1994;40:537-544

- (77) Englund K, Blanck A, Gustavsson I, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: Changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4092-6
- (78) Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Wetzka B, Smith SK. Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod* 1997;12:815-822
- (79) Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, Erickson TE, Warner C, Keenan EJ, Clinton GM. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jul;169(1):78-85
- (80) Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestosterone RU486: dose-response effect. *Fertil Steril* 1995 Jul;64(1):187-90
- (81) Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Iwai T, Nanbu Y, Nonogaki H, et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;419:309-315
- (82) Lessl M, Klotzbuecher M, Schoen S, Reles A, Stockemann K, Fuhrmann U. Comparative messenger ribonucleic acid analysis of immediate early genes and sex steroid receptors in human leiomyoma and healthy myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2596-2600
- (83) Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999;14:2844-2850
- (84) Rein MS, Friedman AJ, Heffner LJ. Decreased prolactin secretion by explant cultures of fibroids from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1990a;70:1554-1558

- (85) Sadan O, van Iddekinge B, van Gelderen CJ, Savage N, Becker PJ, van der Walt LA et al. Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium. *Ann Clin Biochem* 1987;24:263-267
- (86) Marugo M, Centonze M, Bernasconi D, Fazzuoli L, Berta S, Giordano G. Estrogen and progesterone receptors in uterine leiomyomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:731-735
- (87) Benita S. Katzenellenbogen, Inho Choi, Regis Delage-Mourroux, Tracy R. Ediger, Paolo G.V. Martini, Monica Montano, Jun Sun, Karen Weis, John A. Katzenellenbogen. Molecular mechanisms of estrogen action: selective ligands and receptor pharmacology. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2000;74:279-285
- (88) Xu J, Li Q. Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family. *Mol Endocrinol* 2003;17:1681-92
- (89) Xu J, Qiu Y, DeMayo FJ, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Partial hormone resistance in mice with disruption of the steroid receptor coactivator-1 (SRC-1) gene. *Science* 1998;279:1922-5
- (90) Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: A key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004;25:45-71
- (91) Kershah SM, Desouki MM, Koterba KL, Rowan BG. Expression of estrogen receptor coregulators in normal and malignant human endometrium. *Gynecol Oncol* 2004;92:304-13
- (92) Lyons RM, Moses HL. Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation. *Eur J Biochem* 1990;187:467-473
- (93) Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update* 1996;2:295-306
- (94) Mangrulkar RS, Ono M, Ishikawa M, Takashima S, Klagsbrun M, Nowak RA. Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium. *Biol Reprod* 1995;53:636-646

- (95) Fayed YM, Tsibris JC, Langenberg PW, Robertson AL Jr. Human uterine leiomyoma cells: binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin. *Lab Invest* 1989;60:30-37
- (96) Pledger WJ, Stiles CD, Antoniades HN, Scher CD. An ordered sequence of events is required before BALB/c-3T3 cells become committed to DNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:2839-2843
- (97) Stiles CD, Capone GT, Scher CD, Antoniades HN, Van Wyk JJ, Pledger WJ. Dual control of cell growth by somatomedins and platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:1279-1283
- (98) Dixon D, He H, Haseman JK. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect* 2000;108(5):795-802
- (99) Harrison-Woolrych ML, Sharkey AM, Charnock-Jones DS, Smith SK. Localization and quantification of vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in human myometrium and leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1853-1858.
- (100) Rosenthal SM, Hsiao D, Silverman LA. An insulin-like growth factor-II (IGF-II) analog with highly selective affinity for IGF-II receptors stimulates differentiation, but not IGF-I receptor down-regulation in muscle cells. *Endocrinology* 1994;135:38-44
- (101) Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Bethea CL. Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1837-1843
- (102) Rauk PN, Surti U, Roberts Michalopoulos G. Mitogenic effect of basic fibroblast growth factor and estradiol on cultured human myometrial and leiomyoma cells. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:571- 577
- (103) ACOG Committee on Practice JM & Bulletins-Gynecology:Surgical alternatives to hysterectomy management of leiomyomas. Washington,DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. 2000

- (104) Aharoni A, Reiter A, Golan D et al. Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study. Br J Obstet Gynecol 1988;95:510-513
- (105) Phillips DR, Milim SJ, Nathanson HG et al. Experience with laparoscopic leiomyoma coagulation and concomitant operative hysteroscopy. J. Am Assoc. Gynecol Laparosc 1997;4:425-433
- (106) Barbieri RL. Ambulatory management of uterine leiomyomata Clin Obstet Gynecol 1999;42:196-205
- (107) Krey LC, Butler WR, Knobil E. Surgical disconnection of the medial basal hypothalamus and pituitary function in the rhesus monkey. Endocrinology 1975;96:1073-1087
- (108) Amoss M, Burgus R, Blackwell RE et al. Purification, amino acid composition, and N-terminus of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor (LRF) of ovine origin. Biochem Biophys Res Commun 1971;44:205-21
- (109) Blackwell RE, Amoss M Jr, Vale W et al. Concomitant release of FSH and LH induced by native and synthetic LRF. Am J Physiol 1973;224:170-175
- (110) Dierschke DJ, Bhattacharya AN, Atkinson LE et al. Circadian oscillations of plasma LH levels in the ovariectomized rhesus monkey. Endocrinology 1970;87:850-853
- (111) Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y et al. Hypophyseal responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. Science 1978;202:631-633
- (112) Rabin D, McNeil LW. Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:873-876
- (113) Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Progress in Hormone Research 1980;36:53-88

- (114) Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med* 1994;45:391-405
- (115) Hoff JD, Lasley BL, Yen SSC. Functional relationship between priming and releasing actions of luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:8-11
- (116) Karten MJ, Rivier JE. Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure function studies towards the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. *Endocr Rev* 1986;7:44-66
- (117) Raga F, Casan EM, Kruessel JS et al. Quantitative gonadotropin-releasing hormone gene expression and immunohistochemical localization in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Biol Reprod* 1998;59:661-669
- (118) Wiznitzer A, Marbach M, Hazum E, Insler V, Sharoni Y and Levy J. Gonadotropin-releasing hormone specific binding sites in uterine leiomyoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;152:1326-1332
- (119) Chegini N, Rong H, Dou Q, Kipersztok S and Williams RS. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor gene expression in human myometrium and leiomyomata and the direct action of GnRH analogues on myometrial smooth muscle cells and interaction with ovarian steroids in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3215-3221
- (120) Minaretzis D, Jakubowski M, Mortola J.F. and Pavlou SP. Gonadotropin-releasing hormone receptor gene expression in human ovary and granulosa-lutein cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:430-434
- (121) Kiesel LA, Rody A, Greb RR and Szilagyi A. Clinical use of GnRH analogues. *Clinical Endocrinology* 2002;56:677-687
- (122) Filicori M, Hall DA, Loughlin JS et al . A conservative approach to the management of uterine leiomyomas: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1983;147:726-727

- (123) Anik ST, McRae G, Nerenberg C et al. Nasal absorption of nafarelin acetate, the decapeptide D-Nal(2)6 LHRH, in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacological Science* 1984;73:684-689
- (124) Happ J, Schultheiss H, Jacobi GH and Hor G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and bioavailability of the prolonged LHRH agonist Decapeptyl SR. In: J.G.M. Klijn, Editor, *Hormonal Manipulation of Cancer: Peptides, Growth Factors and New Steroidal Agents*, Raven Press, New York (1987), p.249
- (125) Maheux R, Guilloteau C, Lemay A et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist and uterine leiomyoma: a pilot study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1985;152:1034-1038
- (126) Lupoli G, Di Carlo C, Nuzzo V, Vitale G, Russo D, Palomba et al. Gonadotropin releasing hormone agonist administration in polycystic ovary syndrome. Effect on bone mass. *J Endocrinal Invest* 1997;20:493-6
- (127) Caird LE, West CP, Lumsden MA, Hannan WJ, Gow SM. Medroxyprogesterone acetate with Zoladex for long-term treatment of fibroids: effects on bone density and patient acceptability. *Hum Reprod* 1997;12:436-40
- (128) Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, Vacca AM, Guerriero S, Solla E et al. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Fertil Steril* 1996;65:707-710
- (129) Revilla R, Revilla M, Hernandez ER, Villa LF, Varela L and Rico H. Evidence that the loss of bone mass induced by GnRH agonist is not totally recovered. *Maturitas* 1995;22:145-150
- (130) Barbieri RL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:593-5

- (131) Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 2000;74:964-8
- (132) Helenius J, Kloosterboer. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004;48(1):30-40
- (133) Chetrite GS, Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulator (SEEM) in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:95-104
- (134) De Gooyer ME, Overklift GT, Kleyn V, Smits KC, Ederveen AGH, Verhul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell Endocrinol* 2001;182:55-62
- (135) De Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen Willem GEJ, Verheul Herman AM, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003; 68:21-30
- (136) Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet-Gynaecol* 1998;105:904-11
- (137) Huber J, Palacios S, Berglund L, Hanggi W, Sathanandan H, Christau S, F. Helmond. The effect of tibolone compared with conjugated equine oestrogens continuously combined with medroxyprogesterone acetate on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:886-93
- (138) De Gooyer ME, Oppers-tiëmissen HM, Leysen D, Verhul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone is not converted by human aromatase to 7 α -methyl-17 α -ethynylestradiol (7 α -MEE): Analysis with sensitive bio-assays for estrogens and androgens and with LC-MS/MS. *Steroids* 2003;68:235-243

- (139) Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gorpide E. Human endometrial 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:345-51
- (140) Völker W, Coeling Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001;4:203-8
- (141) Visser de J, Coert A, Feenstra H, Vies van der J. Endocrinological studies with (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-pregn5(10)-en-20-yn-3-one/tibolone. *Arzneimittelforschung* 1984;34:1010-7
- (142) Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM. Clinical profile of tibolone. *Maturitas* 1987;1:3-13
- (143) Kloosterboer HJ. Tibolone: steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:231-8
- (144) Morris EP, Wilson POG, Robinson J, Rymer JM. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:954-9
- (145) Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4717-26
- (146) Landgren MB, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA, Engelen S. Dose - response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1109-1114
- (147) Marx PSchade G, Wilbourn S, Blank S, Moyer DL, Nett R, Low-dose (0.3 mg) synthetic conjugated estrogens A is effective for managing atrophic vaginitis. *Maturitas* 2004;47:47-54
- (148) De May RM, The pap smear. In: De May RM, editors. *Practical principles of cytopathology*. ASCP Press, Chicago, USA: 1999:1-24

- (149) Cline JM, Register TC, Clarkson TB. Comparative effects of tibolone and conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on the reproductive tract of female cynomolgus monkeys. *Menopause* 2002;9:242-52
- (150) Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427
- (151) Palomba S, Pellicano M, Affinito P, Costantino DC, Fulvio Z and Carmine N. Effectiveness of short-term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone analogue on the surgical outcome of laparoscopic myomectomy. *Fertility and sterility* 2001;75: NO.2
- (152) Russo P, Ciolli P, Atlante M, Carico E, Mancini R, Russo R, Vecchione A. Clinical use of leuprolide acetate depot in a group of gynecologic patients in the preoperative period. *Minerva Ginecol* 1998 Nov;50(11):499-502
- (153) Regidor PA, Schmidt M, Callies R, Kato K, Schindler AE. Estrogen and progesterone receptor content of GnRH analogue pretreated and untreated uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995 Nov;63(1):69-73
- (154) Uemura T, Mori J, Yoshimura Y, Minaguchi H. Treatment effects of GnRH agonist on the binding of estrogen and progesterone, and the histological findings of uterine leiomyomas. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991 Dec;17(4):315-20
- (155) Pavlovich SV, Volkov NI, and Burlev VA. Proliferative Activity and Level of Steroid Hormone Receptors in the Myometrium and Myoma Nodes in Different Phases of Menstrual Cycle. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2003 October;Vol.136,No.4
- (156) Schmidt-Gollwitzer M, Eiletz J, Genz T, Pollow K. Determination of estradiol, estrone, and progesterone in serum and myometrium: correlation with the content of sex steroid receptors and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:370-376

- (157) Rein MS, Friedman AJ, Stuart JM, MacLaughlin DT. Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1990c;53:1018-1023
- (158) Van de Ven J, Sprong M, Donker GH, Thijssen JH, Mak-Kregar S, Blankenstein MA. Levels of estrogen and progesterone receptors in the myometrium and leiomyoma tissue after suppression of estrogens with gonadotropin releasing hormone analogs. *Gynecol Endocrinol* 2001 Dec;15(6):61-8
- (159) Pollow K, Geilfuss J, Boquoi E et al: Estrogen and progesterone binding proteins in normal human myometrium and leiomyoma tissue. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978;16:503-11
- (160) Regidor PA, Yildiz M, Wagner K, Regidor M, Schindler AE and Winterhager E. GnRH-agonists reduce cell proliferation and do not influence differentiation of uterine leiomyomata. *Fertility and Sterility* 2004 September;1271:283-286
- (161) Zaslowski R, Surowiak P, Dziegiel P, Pretnik L, Zabel M. Analysis of the expression of estrogen and progesterone receptors, and of PCNA and Ki67 proliferation antigens, in uterine myomata cells in relation to the phase of the menstrual cycle. *Med Sci Monit* 2001 Sep -Oct;7(5):908-13

ÖNSÖZ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı asistanı olarak göreve başladığım ilk andan itibaren, eğitim ve öğrenimim süresince yetişmemi sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Ergün Onur'a teşekkürlerimi sunmayı bir boç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında ve eğitimimin ilk aşamasından itibaren bana yol gösteren, emek ve yardımlarını hiç esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Ali Rıza Odabaşı'na, eğitim ve öğrenimimde büyük katkısı olan, bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan Yüksel'e, asistanlık eğitimim süresince desteğini ve yardımlarını hiç esirgemeyen bilgi ve pratik deneyimlerinden her zaman yararlandığım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Samet Kafkas'a ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince gösterdikleri sabır ve derin hoşgörüden dolayı bütün hocalarıma ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince yanımda olan desteğini, yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve becerilerinden yaralandığım Yrd. Doç. Dr. Selda Demircan'a ayrıca teşekkür ederim.

İstatistik konusunda değerli yardımlarını esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan Yüksel'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Meteoğlu'na, tüm araştırma görevlilerine ve tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Tez hastalarımın poliklinik takiplerinde bana yardımcı olan ve büyük emekleri geçen asistan arkadaşlarıma ve çeviri katkılarından dolayı Dr.SümeYra Nergiz'e çok teşekkür ederim.

Eğitimim ve öğrenimim süresince beraber çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlilerine, ebe ve hemşire arkadaşlarıma, tüm klinik personeline şükranlarımı sunarım.

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

- SİMGE VE KISALTMALAR.....
- GİRİŞ.....
- GENEL BİLGİLER.....
- MATERYAL VE METOD.....
- BULGULAR.....
- TARTIŞMA.....
- SONUÇLAR.....
- ÖZET.....
- KAYNAKLAR.....

SİMGE VE KISALTMALAR

Ö	: Östrojen
ÖR	: Östrojen Reseptörü
ÖR - α ,	: Alfa Östrojen Reseptörü
ÖR - β	: Beta Östrojen Reseptörü
CEE	: Konjuge kısrak (= ekin; equine) östrojen
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
P	: Progesteron
PR	: Progesteron Reseptörü
PR - α ,	: Alfa Progesteron Reseptörü
PR - β	: Beta Progesteron Reseptörü
GnRH	: Gonadotropin Releasin Hormon
GnRH-a	: Gonadotropin Releasin Hormon Agonisti
SRC	: Steroid Receptor coaktivator
FSH	: Folikül Stümüle Edici Hormon
LH	: Lüteinize Edici Hormon
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
bFGF	: Basic fibroblast growth factor
EGF	: Epidermal growth factor
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
IGF	: İnsulin-Like Growth Factor
HBGF	: Heparin-Binding Growth Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
Hb	: Hemogram
Htc	: Hematoktrit
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences
SERM	: Selektif östrojen reseptör modülatörü
HDL	: Yüksek densiteli lipoprotein
IU	: İnternasyonal unite
ml	: mililitre
mm	: milimetre
pg	: pikogram

GİRİŞ

Myomlar, myometriyal düz kas hücrelerinden köken alır. İçerdikleri bağ doku ve myometriyal elemanlara göre, fibromyom, leiomyom veya fibroid olarak ta adlandırılırlar. Otuz beş yaş üstü kadınlarda, yaklaşık %30 oranında görülürken (1), otopsi incelemelerinde bu oran %75'e yükselir (2).

Myomlar, klinikte en çok anormal vajinal kanama, pelvik ağrı ve bası hissi gibi semptomlar oluşturur (3). Bununla birlikte myomlu hastaların çoğunun asemptomatik olduğu gözlenir (4). Histerektomilerin en sık nedeni, %29 ile myomlardır (5).

Myomların patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genetik yatkınlık (6,7), steroid hormon konsantrasyonu ve büyüme faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan fibrotik süreç ve anjiyogenezisin (8) ve %40-50 oranında kromozomal anomalilerin (9) sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.

Myomlar, hormona duyarlıdır. Oluşum ve büyüme süreçlerinde, östrojen ve progesteron hormonları ve bu hormonların reseptörleri rol oynar (10). Özellikle östrojenin, promotör rol oynadığı ve myom proliferasyonunda etkili olduğu öne sürülmektedir (11).

Myomların radikal tedavisi, cerrahidir. Ancak sex steroidlerinin myom etiyopatogenezindeki rolüne ilişkin veriler arttıkça, cerrahi yerine, yeni medikal tedavi seçenekleri geliştirilmektedir. Bu amaçla, seçilmiş olgularda, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, oral kontraseptifler, antiprogesterinler, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), androjenler ve gonadotropin releasing hormon analogları (GnRH-a) gibi alternatif tedaviler önerilmiştir (8).

Bu tedavi seçeneklerinden GnRH analogları, kendi reseptörleri üzerinde down regülasyon yaparak, hipofizer gonadotropin sekresyonunu ve ovaryan östrojen-progesteron sekresyonunu inhibe eder (12); hipoöstrojenizm sonucu oluşan DNA hasarıyla hücre çoğalmasını azaltır (13,14); matriks metalloproteinaz ve doku inhibitörlerini regüle ederek, extrasellüler matrix yıkımını indükler (15) ve büyüme faktörlerini azaltır (16,17). Sonuçta hem uterus hem myomda regresyon sağlanır.

Histerektomi veya myomektomi öncesi uygulanan GnRH-a'nın olumlu etkileri, bir Cochrane meta analizinde gösterilmiştir. Cerrahiden 3-4 ay önce başlanan GnRH-a, intraoperatif kan kaybını azaltarak, hemogram düzeylerinin korunmasını; uterus ve myom hacmini azaltması yanısıra, pelvik semptomların hafiflemesini; cesameti nedeniyle midline kesi planlanan olgularda, Pfannenstiel kesiyile operasyonu tamamlama olanağı vermesi yanısıra, teknik olarak daha kolay bir histerektominin uygulanabilmesini; operasyon

süresinin kısılmasını; abdominal yaklaşım yerine histerektominin vajinal yaklaşımla yapılabilmesini; hastanede kalma süresinin kısılmasını ve myomektomi olgularında, myom rekürrens riskinin ve postoperatif fertilité oranının sabit kalmasını sağladığı görülmüştür.(18). Ayrıca endometriyumu atrofiye ederek, endoskopik submukozal myom rezeksiyonunu kolaylaştırır. Myomun küçülmesi, üreteral hasarlanma riskini de azaltır (19).

Ancak GnRH analogları ile oluşan hipoöstrojenizme bağlı, bir dizi önemli yan etki oluşmaktadır. Bunlar; sıcak basması, terleme atakları, dispareni, insomnia, libidoda azalma gibi vazomotor semptomlar ile kemik mineral dansitesinde azalma ve kan lipid düzeyinde artmadır. Vazomotor semptomlar, genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkar. Ancak kemik mineral dansitesindeki kayıp ve lipid düzeyindeki artışın ortalama 3-6 ayda oluşması nedeniyle, GnRH analogları ile yapılan tedavinin, bu süreyle sınırlandırılması önerilmektedir (20,21).

GnRH analoglarının olumlu etkilerinin tedavi bırakıldığında ortadan kalkması yanısıra, yan etkileri de göz önüne alınırsa, tek başına bir medikal tedavi seçeneği yerine, sadece histerektomi veya myomektomi öncesi kullanımı önerilmektedir (22).

GnRH analoglarının olumlu etkilerini ortadan kaldırmadan, neden olduğu yan etkileri en aza indirerek, hasta konforu ve tedaviye uyumu artırmak amacıyla bazı add-back tedaviler denenmiştir (19,23,24). Bu amaçla, sadece östrojen (25) veya progesteron (25,26,27), östrojen ve progesteron birlikte (28,29) ve tibolon (30,31,32) kullanılmıştır. Bu tedavi seçeneklerinin etkileri farklıdır. Örneğin, sadece progesteron kullanılması, GnRH analoglarının myom küçültücü etkisini azaltırken, östrojen ve progesteronun birlikte verilmesi (26,27,29) ve tibolon tedavisi (30,31,32), GnRH analoglarının vazomotor semptom ve kemik kaybı oluşturunca etkisini önlerken, uterus ve myom küçültücü etkisini değiştirmemektedir.

Literatürde GnRH-a ve tibolon ile yapılan add-back tedavi kombinasyonunun klinik etkileri hakkında çok sayıda araştırma vardır. Ancak araştırmalarımız doğrultusunda, reseptör düzeyindeki etkileri, myom ve myometriyumun östrojen ve progesteron reseptörleri ve proliferasyonu üzerindeki etkileri konusunda çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, GnRH analoglarının myom ve myometriyum üzerindeki östrojen ve progesteron reseptörleri ile myom ve myometriyum hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkisinin, tibolon ile yapılan add-back tedavi ile değişikliğe uğrayıp uğramadığını araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

MYOMA UTERİ

Myom, en sık rastlanan pelvik organ tümörüdür ve reproduktif dönemde yaklaşık %30 oranında görülür (1). Ülkemizde bu konuda yeterli istatistiksel veri bulunmamaktadır.

Benign patoloji olmalarına rağmen kadınlarda önemli bir sağlık sorunu oluşturur ve histerektomilerin en sık nedenidir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 200.000 kadına myom endikasyonu ile histerektomi uygulanmaktadır (33).

Klinik

Myomlar, bir dizi jinekolojik sorunlara yol açar ve klinikte en çok anormal vajinal kanama, pelvik ağrı, bası hissi ve anemi oluşturur. Menoraji ve hipermenore, en fazla gözlenen anormal kanama şekli olup, en sık hekime başvurma ve operasyon nedenidir. Ayrıca polimenore, metroraji, menometroraji nedeni de olabilir (34). Ağrı; torsiyon, infarkt veya dejenerasyon nedeniyle “akut” olabileceği gibi, pelvik bası ile üriner, gastrointestinal ve vasküler semptomlara yol açarak “kronik” te olabilir (35).

Myomlar, abortus, erken doğum eylemi, fetusta prezentasyon anomalileri, distosi, plasental yapışma anomalileri ve postpartum subinvolüsyondan da sorumlu tutulurlar. Ayrıca anemi veya eritropoietin salınımına yol açarak nadiren polistemi oluşturur (34). Submüköz ve subseröz myomlar, infertiliteye yol açabilir (36).

Tanı

Başlıca pelvik muayene ve ultrasonografi ile tanınırlar. Yanısıra, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, direkt grafi, histeroskopi-histerosalpingografi, intravenöz piyelografi ve dilatasyon küretaj gibi tetkiklerden de yararlanılır (34).

Ayrıcı Tanı

Gebelik, adneksiyal kitle, uterin anomaliler, komşu organ tümörleri, pelvik böbrek, myometriyal hipertrofi ve adenomyozis ayırıcı tanıda yer alır (34).

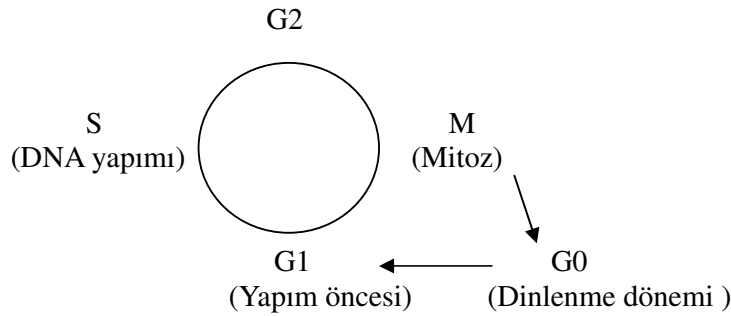
Etiyoloji

Myomların patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Pek çok teoriler ortaya atılmıştır. Bunlardan bir tanesi genetik yatkınlıktır. Etnik predispozisyon ve ailesel yatkınlık, myom gelişiminde en çok üzerinde durulan faktörlerdendir. Birinci derece akrabalarında myom olanlarda risk 4.2 kat artar. Siyah ırkda, beyaz ırka oranla artmış risk söz konusudur (6,7). Bir diğer teori ise artmış östrojen ve progesteron düzeyi ve büyüme faktörlerinin, fibrotik süreç ve anjiyogenezisi uyarak, mitotik aktivitede artışa neden olmasıdır (8). %40-50 oranında kromozomal anomalilerin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Bunlardan özellikle önemli olanlar t(12;14), del(7q), 6p21 ve Trisomy 12'dir (9).

Erken menarş (37,38), nulliparite (39), obezite (37,40,41,43), kırmızı et ve yağ tüketiminin baskın olduğu beslenme alışkanlığı (44,45) gibi faktörler myom oluşma riskini artırırken; multiparite (40,41,46,47), sigara (48,49,50), egzersiz (51), menopoz dönemi (39,40,47) ve sebze-meyve ağırlıklı veya vejeteran beslenme alışkanlığı (36,44) riski azaltır.

Büyüme Faktörleri

Myomların oluşum ve gelişiminde rol oynayan faktörler, direkt ve indirekt etkili büyüme faktörleri olmak üzere iki gruptur. Bu faktörler, hücre çoğalma siklusunun değişken fazlarında etkilerini göstererek myom boyutunda büyümeye neden olurlar.



Şekil 1

Şekil 1'de (52) görüldüğü gibi, hücre büyüme siklusu; G1(yapım öncesi), S (DNA yapımı), G2(mitoz öncesi) ve M(mitoz) evrelerinden oluşur. Dinlenen hücreler, fizyolojik olarak G0 olarak adlandırılırlar. Hücre çoğalması veya inhibisyonu pek çok direkt ve indirekt etkili faktörlerin etkisi altındadır.

Hücre çoğalmasının değerlendirilmesinde, Ki-67, PCNA, AGNOR gibi belirteçlerden yararlanılır. Ki-67; hücre proliferasyonunu gösteren antikordur. Parafin veya formaldehitte fikse edilen doku örneğinde peroksidaz-antiperoksidaz (PAP) kompleksi kullanılarak, immunperoksidaz tekniğinden yararlanılır. Mikroskopik incelemede en yoğun boyanma gözlenen alanda en az 300 hücre sayılarak, nükleer boyanma gösteren hücrelerin tespiti esasına dayanır. Hücre siklusunun G0 fazı hariç, geç G1'den S, G2 ve M fazlarına kadar eksprese olur ve sonuçta hücre siklusunun sadece mitotik fazdaki hücreleri değerlendiren mitotik indeksden çok, siklik hücrelerin oranını gösterir. PCNA(Proliferation cell nuclear antigen) ise cell-cycle- regulated protein olup, hücre siklusunun S fazında sentezlenir ve S fazındaki hücreler değerlendirir (53,54). Bir diğer hücre proliferasyon belirteci AgNOR'dur. Yine nükleer boyanma esasına dayanır ve gümüş boyama tekniği kullanılır (55).

A.Direkt etkili büyüme faktörleri

a.Sex steroidleri (östrojen ve progesteron)

Myomlar, hormona duyarlı tümörlerdir. Östrojen ve progesteron düzeyinin artması, somatik mutasyon yoluyla, myomda mitotik aktivitenin artmasına yol açar (56). Östrojen, myom gelişiminde promotor rol oynar. Myomların menarştan sonra görülüp, reproduktif dönemde yaygınlaşması, gebelikte boyutunun artması ve postmenopozal dönemde regresyona uğraması, bu savı destekler (57). Ayrıca serum östrojen düzeyinin yükselmesi, damarlanmayı artırması yanısıra (58), vasküler direnci azaltarak uterin kan akımını artırır (59).

Myom dokusundaki östrojen konsantrasyonu, myometriyal dokuya oranla daha fazladır (60,61), progesteronda ise bu fark gözlenmemiştir (62). Artmış östrojen konsantrasyonunun nedeni, myom dokusunda andojenlerden östrojen dönüşümünü sağlayan aromataz aktivasyonunda artma ve östrojen metabolizmasında azalmadır (62).

Östrojen metabolizmasında etkin olan 17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz ve 4-hidroksilaz enzimleri myom etyopatogeneğinde önemlidir. Myom dokusunda myometriyuma, oranla 17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz enziminde eksiklik veya aktivitesinde azalma görülürken (62,63); 4-hidroksilaz enzim düzeyinde ise artış gözlenir (64).

17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz östradiolden östron konversiyonunu sağlayan bir enzimdir. Östron, östradiole oranla östrojen reseptörüne daha zayıf bağlanma gücü ve daha zayıf östrojenik aktivite gösterir. Ayrıca östron, östradiole oranla hücre dışına daha kolay

şekilde diffüze olup, metabolize olur. Sonuç olarak bu enzim aktivitesinde azalma veya yokluk, tümörde artmış östradiol birikimine neden olur (62).

Östradiol 4- hidroksilaz da, östrojen metabolizmasında rol alan bir enzimdir. Hem östradiol, hem de östron; hidroksilasyon ile farklı noktalardan, irreversibl metabolize olur. Bu hidroksilasyon metabolizması sonucunda tamamen farklı biyolojik metabolitler ortaya çıkar. Örneğin 2-hidroksilasyonla oluşan C2 metabolitinin aktivitesi sınırlı veya tamamen yokken, 4-hidroksilasyonla oluşan C4 metaboliti potent östrojeniktir (65). Myom dokusunda myometriyuma oranla, östradiolün 4-hidroksilasyon metabolizmasının, 2-hidroksilasyona oranla daha fazla olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak disosiasyon oranı düşük, daha uzun etkili ve daha etkin östrojen birikimine neden olur (64,66).

Myom gelişiminde progesteronun rolü, östrojen kadar açık değildir. Hücre kültürü çalışmalarına göre, ana mitojenik aktivatör östrojendir ve progesteronun mitojenik etkisi öncelikle östrojene bağımlıdır (67,68). En büyük myoproliferatif aktivitenin sekretuar fazda ve gebelikte gözlenmesi, progestin inhibitörleri veya GnRH analoglarıyla myomların küçülmesi, myom gelişiminde progesteronun da rol oynadığını düşündürür (69). Myom hücresinde, apoptozis inhibitörü bcl-2 ekspresyonu artmıştır. Sonuçta myom hücresinde apoptozis veya programlanmış hücre ölümü engellenir. bcl-2 ekspresyonunu, progesteron artırır (70). Dolayısıyla progesteron sadece hücre proliferasyonunu değil, myom hücresinde programlanmış hücre ölümünü de inhibe ederek mitojenik etki gösterir. Progesteronun, myom dokusunu küçülttüğünü ileri süren yayınlar da olmasına karşın (71,72), genel kabul gören görüş progesteronun myomlarda büyümeye neden olduğudur (26,27,72,73,74).

Sonuç olarak; myom büyütücü etkide kantitatif farkı ortaya çıkaran anahtar etken; myom ve myometriyum dokusundaki ovaryan seks steroidleri ve reseptörlerinin düzeyi yanı sıra bu hormonları metabolize eden enzimlerdir. Tam olarak açıklanamayan mekanizma, myom dokusunda farklı lokal büyüme faktörlerinin ve bunların reseptör ekspresyonlarının ve mitoz formasyonlarının artması olabilir. Siklik olarak yüksek östrojen ve progesteron düzeyi olan her reproduktif dönemdeki kadında myom gelişmemesi etiolojide parakrin veya otokrin mekanizmalarla etkisini gösteren başka lokal düzenleyicilerin de rolü olduğunu düşündürür (56).

b. Seks steroid reseptörleri (östrojen reseptörü-ÖR ve progesteron reseptörü-PR)

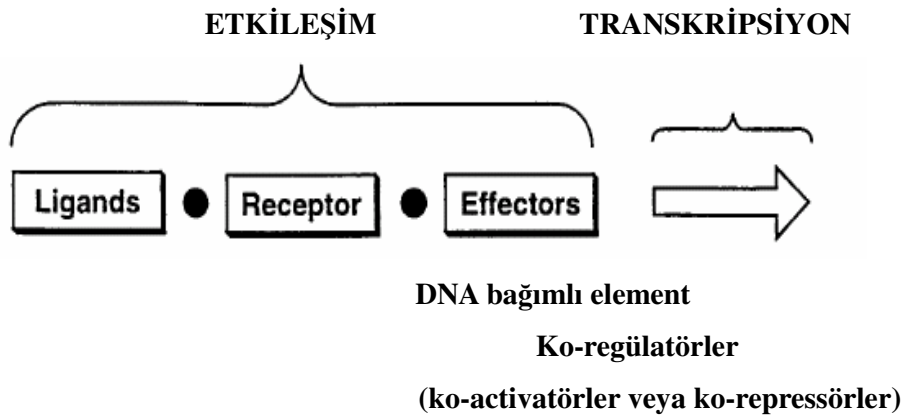
Seks steroidleri myom üzerindeki etkilerini, östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR) aracılığıyla sağlar. Dokunun steroidlere olan yanıtını dokudaki reseptör düzeyi belirler (10,75).

ÖR nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. ÖR'nin, alfa östrojen reseptörü (ÖR- α) ve beta östrojen reseptörü (ÖR- β) olmak üzere iki subtipi vardır. Myom dokusunda, hem ÖR - α , hem de ÖR- β ekspresyonu, myometrial dokuya oranla yüksektir (76,77). PR, ÖR gibi nükleer reseptörlere aittir. Myomda myometriuma oranla PR - α baskın olup, PR - α / PR- β oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (78,79).

Menstrüel siklusun tüm fazlarında myom dokusundaki ÖR ve PR düzeyleri, myometriyal dokudan daha fazladır (75-78, 80-85,156,160). ÖR ve PR konsantrasyonları steroid hormonların etkisi altında siklik değişkenlik gösterir. Östrojen, myom ve myometriyal dokuda ÖR ve PR düzeylerini artırırken; progesteron ÖR düzeyini azaltır. Dolayısıyla siklusun proliferatif fazındaki myom ve myometriyal ÖR ve PR konsantrasyonları, sekretuar faza oranla belirgin yüksektir (77,81,85,154,155).

Reseptör konsantrasyonu, tümör büyüklüğünden bağımsızdır (85). Tümörün dejenerasyon, hyalinizasyon, involüsyon gibi farklı heterojenik yapılarından etkilenir (77). Submüköz myomdaki ÖR ve PR konsantrasyonları, subseröz myoma oranla daha yüksektir (86).

c. Reseptörlerin etki mekanizması



Şekil 2

Nükleer reseptör ko-regülatörleri, myomun östrojene yanıtında önemli rol oynar. Şekil 2’de (87) görüldüğü üzere reseptöre ilgili hormon bağlandığında reseptör aktive olarak spesifik DNA bağımlı element veya transkripsiyon bileşenlerinden ko-aktivatör veya ko-inhibitörler uyarılır. Sonuçta hedef hücrede ko-aktivatör aracılı aktivasyon veya inhibisyon ortaya çıkar. Myomdaki östrojen hipersensitivitesi ko-regülatörler aracılı östrojen target geni transkripsiyonu artışına neden olur (76,77).

Başlıca homolog ko-aktivatör gurupları SRC-1 (steroid receptor coactivator-1), SRC-2 (steroid receptor coactivator-2) ve SRC-3 (steroid receptor coactivator-3)’dür (88). Özellikle SRC-1 ko-aktivatörü, östrojene bağımlı olarak uterus ve myom boyutlarının büyümesinde önemlidir (88,89). SRC ko-aktivatörlerinin artması, endometriyum ve meme kanseri gibi hormon bağımlı malignansilerin gelişiminde de rol oynar (90,91).

B.İndirekt etkili büyüme faktörleri

Başlıcaları, “transforming growth factor- β ” (TGF)- β (92), “Basic fibroblast growth factor” (bFGF) (93,94) , “epidermal growth factor”(EGF) (95), “platelet-derived growth factor” (PDGF) (96,97), “vascular endothelial growth factor” (VEGF) (98,99), “insulin-like growth factor” (IGF) (100,101), prolaktin (16), “heparin-binding growth faktörler” (HBGF) (94,102) ve bunların reseptörleridir.

TEDAVİ

Asemptomatik myomlara tedavi gerekmez. Olgular gözlem altına alınır. Tedavi planlaması ancak spesifik semptom ve endikasyonlarda yapılır (103).

Cerrahi ve medikal olmak üzere 2 ana tedavi seçeneği vardır:

1.Cerrahi seçenek

Myomların radikal tedavisi cerrahidir. Bu amaçla en sık histerektomi veya myomektomi uygulanır. Ayrıca histeroskopik rezeksiyon (104), endometriyal ablasyon (103), myoliz (105) ve uterin arter embolizasyonu (103,106) diğer cerrahi seçeneklerdir.

2.Medikal seçenek

Seks steroidlerinin myom etiyopatogenezindeki rolüne ilişkin veriler arttıkça cerrahi yerine, medikal tedavi seçenekleri geliştirilmektedir. Bu amaçla seçilmiş olgularda nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, oral kontraseptifler, antiprogesterinler, selektif östrojen reseptör modülatörleri, androjenler, α -interferon, pirfenidon ve gonadotropin releasing hormon analogları gibi seçenekler önerilmiştir (8).

A.Gonadotropin releasing hormon agonist tedavisi

a.Gonadotropin releasing hormon ve farmakokinetiği

GnRH, hipotalamustaki nükleus arkuatusda bulunan nöronlar tarafından üretilen (107,108) ve gonadotropin sekresyonunu kontrol eden bir decapeptittir (109).

GnRH, ancak pulsatil salgılandığında etkili olması ve aynı anda iki hormonun (FSH ve LH) sekresyonunu düzenlemesi özellikleriyle, tüm hormonlar arasında tektir (110,111). GnRH, pulsatil salgılanım yerine sürekli infüze edilirse, gonadotropin sekresyonu ve follikülogenezis gerçekleşmez. GnRH-a verildiğinde GnRH reseptörleri sürekli GnRH'ye maruz kalmış gibi sürekli olarak aktive olur. Sürekli ve sabit GnRH infüzyonuyla gonadotropinlerde önce hızlı bir artış görülür. Başlangıçtaki bu artış hipofizdeki depoların serbest bırakılmasına bağlıdır. İnfüzyon sürdürülürse, yaklaşık 1-3 hafta içinde reseptörlerde “down regülasyon” oluşarak hipofizer gonadotropik hücre yüzeyindeki reseptör konsantrasyonu azalır (112) ve hipogonadotropik hipogonadizm oluşur (113). Sonuçta seks steroid düzeyi kastrasyon düzeyine iner (114). GnRH aralıklı salgılanırsa hipofizer gonadotropik hücrelerde “up regülasyon” oluşarak, GnRH reseptör sayısı artar. Böylece hücre, sonraki GnRH ile karşılaşmasında daha fazla yanıt verir (115).

GnRH hızlı proteolitik yıkım nedeniyle 2-4 dakika gibi çok kısa yarılanma ömrüne sahip olduğundan hep pulsatil salgılanması gerekir. GnRH'nin pulsatil salgılanmasının frekans ve amplitüdü, menstrüel sıklusa göre değişkenlik gösterir. Folliküler faz sık ve küçük amplitüdlü GnRH salgılanmasıyla karakterizedir. Geç folliküler fazda pulsaların hem frekansı hem de amplitüdü artar. Ancak luteal fazda puls araları gittikçe uzarken amplitüdü azalır. Klinikte kullanılan GnRH agonistleri orijinal molekülün reseptör afinitesini artırmak veya yıkımını azaltmak amacıyla geliştirilmiş modifikasyonlardır. Orijinal GnRH molekülündeki 6. aminoasit olan glisin değiştirilerek yıkımı daha zor hale getirilmekte ve yarı ömrü daha uzun bir GnRH molekülü ortaya çıkmaktadır. Ayrıca karboksil grubunun değiştirilmesiyle reseptör afinitesi artmış bir GnRH oluşturulur (116). GnRH santral etki yanı sıra çeşitli doku ve hücrelerde reseptörlerinin olması nedeniyle periferik etkiye de sahiptir. Bu reseptörler endometriyum (117), myometriyum, myom (118,119) ve over granüloza hücrelerinde (120) bulunur.

Sentetik GnRH analogları endometriyozis, myoma uteri, anormal uterin kanama, santral puberte prekoks durumlarında ve meme, over, endometriyum ve prostat kanserinde kullanılabilir (121).

b. Myom tedavisinde GnRH analoglarının yeri

GnRH analogları myom nedeniyle cerrahi uygulanacak olgularda operasyon öncesi kullanılması halinde yararı belirgin olan ve ilk kez 1983'te denenilen bir seçenektir (13). GnRH analogları burun içi, deri altı ve kas içi uygulanabilir. Yarı ömürleri 2-8 dakika ile 80-360 dakika arasında değişir. Klinikte kullanılanları buserelin, goserelin, naferelin, löprolid asetat, dekapeptil ve histerelindir (122). Parenteral ve burun içi uygulanan preparatların benzer etki oluşturduğu, ancak burun içi uygulanan formun göreceli olarak parenteral forma kıyasla daha az emildiği ileri sürülmektedir (123).

GnRH analogları kendi reseptörleri üzerinde down regülasyon yaparak hipofizer gonadotropin sekresyonunu ve ovaryan östrojen-progesteron sekresyonunu inhibe eder (25); hipoöstrojenizm sonucu oluşan DNA hasarıyla hücre çoğalmasını azaltır (13,14); matriks metalloproteinaz ve doku inhibitörlerini regüle ederek extrasellüler matrix yıkımını indükler (15) ve büyüme faktörlerini azaltır (16,17). Sonuçta hem uterus hem myomda regresyon sağlanır.

GnRH-a supresyonuyla serum östrojen düzeyi 15-30 pg/ml'ye, progesteron düzeyi 1-2 pg/ml'ye düşer. GnRH düzeyi ise 20-40 nM'ye yükselir (124). Yaklaşık 3-6 aylık GnRH-a tedavisiyle myom boyutunda ortalama %51-61 azalma saptanır. GnRH analoglarına verilen yanıt tamamen bireysel olup %0-100 arasında değişir. Bu geniş aralıkta değişen sonuç hipoöstrojenik ortama verilen değişken bireysel yanıttan dolayıdır (125).

Histerektomi veya myomektomi öncesi uygulanan GnRH-a'nın olumlu etkileri bir Cochrane meta analizinde gösterilmiştir. Cerrahiden 3-4 ay önce başlanan GnRH-a, intraoperatif kan kaybını azaltarak hemogram düzeylerinin korunmasını; uterus ve myom hacmini azaltması yanısıra pelvik semptomların hafiflemesini; cesameti nedeniyle midline kesi planlanan olgularda pfannenstiel kesiyle operasyonu tamamlama olanağı vermesi yanısıra teknik olarak daha kolay bir histerektominin uygulanabilmesini; operasyon süresinin kısılmasını; abdominal yaklaşım yerine histerektominin vajinal yaklaşımla yapılabilmesini; hastanede kalma süresinin kısılmasını ve myomektomi olgularında myom rekürrens riskinin azalmasını ve postoperatif fertilité oranının sabit kalmasını sağlamıştır (18). Ayrıca endometriyumu atrofiye ederek endoskopik submukozal myom rezeksiyonunu kolaylaştırır. Myomun küçülmesi üreteral hasarlanma riskini de azaltır. Ancak ödem ve nekroz gibi dejeneratif değişikliklerin myom-myometriyum arasındaki klivaj hattını oblitere ederek myomektomiyi zorlaştırdığını savunan karşıt görüşler de vardır (19).

GnRH analoglarının sayılan olumlu yanlarına karşın oluşturduğu hipoöstrojenizme bağlı bir dizi önemli yan etki de oluşmaktadır. Bunlar; sıcak basması, terleme atakları, disparoni, insomnia, libidoda azalma gibi vazomotor semptomlar ile kemik mineral dansitesinde azalma ve kan lipid düzeyinde yükselmedir. Vazomotor semptomlar, genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkar. Ancak kemik mineral dansitesinde kayıp ve kan lipid düzeyindeki artışın ortalama 3-6 ayda oluşması nedeniyle GnRH analogları ile yapılan tedavinin bu süreyle sınırlı tutulması önerilmektedir (20,21).

Kemik kütlesi üzerindeki olumsuz etkisi, tedavi süresi yanısıra ilacın dozuna, potensine ve oluşturduğu hipoöstrojenizm düzeyine de bağlıdır (23,126) ve kişiden kişiye farklılık gösterir (127). Kemik kaybı özellikle lomber spinal ve proksimal femur bölgesinde daha fazladır (128,129). Her ay %1 artarak iyatrojenik menopozdan 6 ay sonra belirginleşir (23). Yol açtığı kemik kaybı özellikle mikroskopik düzeydedir, ancak tedaviye son verildikten sonra hemen ortadan kalkmaz. Altı aya kadar uygulamalarında tedavinin kemikte kalıcı olumsuz etkilerinin olmadığı, oysa 6 aydan daha uzun süre uygulanımında ise kemik restorasyonunun tam olmayacağı ileri sürülmektedir (129).

Pahalı bir tedavi olması; tedavinin belirli bir süre alması nedeniyle histopatolojik doku tayininin gecikmesi; submukozal veya intramural myomların ileri derecede küçülüp intraoperatif saptanmalarının zorlaşması ve enjeksiyonlar nedeniyle uygulama zorlukları diğer olumsuz yanlarıdır (19,20,21). Dahası, myom boyutunda sağlanan azalma geri dönüşümlüdür. Tedavinin kesilmesinden 3-4 ay sonra eski haline döner. Menstrüasyon ise genellikle tedavinin kesilmesinden ortalama 4-10 hafta sonra tekrar başlar. GnRH analoglarının olumlu etkilerinin tedavi bırakıldığında ortadan kalkması yanısıra yan etkileri de göz önüne alınırsa, tek başına bir medikal tedavi seçeneği yerine, sadece histerektomi veya myomektomi öncesi kullanılmaları önerilmektedir (22).

GnRH analoglarının olumlu etkilerini ortadan kaldırmadan neden olduğu yan etkileri en aza indirerek, hasta konforu ve tedaviye uyumu artırmak amacıyla bazı add-back tedaviler denenmiştir (19,23,24).

c. GnRH-a ve add-back tedavi kombinasyonu

Östrojen düzeyi 20 pg/ml'ye düştüğünde myom boyutunun azaldığı; östrojen düzeyi 40 pg/ml'ye çıktığında kemik kaybı ve sıcak basmalarının önlendiği ve myom boyutunda tekrar büyümenin olmadığı gözlenmiştir. Bu gözlem GnRH analoglarının yan etkilerini azaltmak amacıyla yeni tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir. Dahası bu gözlem, GnRH

analoglarına eklenen “add-back” tedavinin mantığını, etkinliğini ve güvenilirliğini de açıklamaktadır (130).

Add-back tedaviler GnRH-a'nın oluşturduğu hipoöstrojenizme bağlı vazomotor semptomları azaltır, lipid profilini olumlu yönde etkiler, kemik kaybını önler ve sonuçta GnRH analoglarının etkinliğini azaltmaz (30). Bu amaçla sadece östrojen (25) veya progesteron (25,26,27), östrojen ve progesteron birlikte (28,29) ve tibolon (30,31,32) kullanılmıştır. Bu tedavi seçeneklerinin etkileri farklıdır. Örneğin, sadece progesteron kullanılması, GnRH analoglarının myom küçültücü etkisini azaltırken, östrojen ve progesteronun birlikte verilmesi (26,27,29) ve tibolon tedavisi (30,31,32), GnRH analoglarının vazomotor semptom ve kemik kaybı oluşturunca etkisini önlerken uterus ve myom küçültücü etkisini değıştirmemektedir.

Add-back tedavilerin en önemli yararı kemik metabolizması üzerinedir (30). Ancak 6 aydan daha uzun süreli uygulanan add-back tedavinin, kemik metabolizmasına etkisi konusunda yeterli veri yoktur. Uzun süreli GnRH-a ve add-back tedavi kombinasyonunun kemik yıkımını önlediğini öne sürenler yanı sıra (131), yetersiz kaldığını belirtenler de vardır (31).

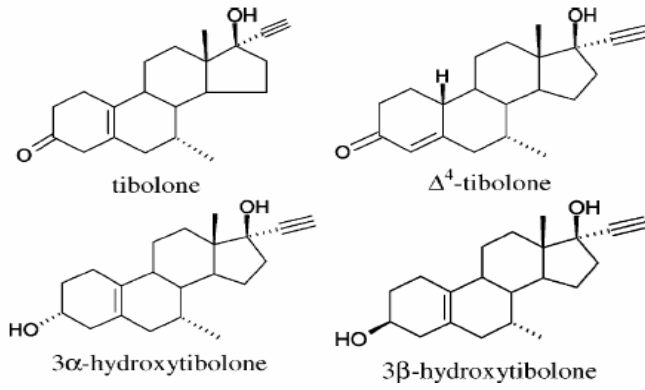
B. TİBOLON Add-Back Tedavisi

Tibolon, Doku Seçici Östrojenik Aktivite Düzenleyicisi (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator –STEAR) adı verilen yeni bir bileşik grubu üyesidir. Zayıf östrojenik, zayıf progestajenik, zayıf androjenik etki gösterir ve postmenopozal kadınlarda klimakterik semptomların hafifletilmesinde ve osteoporozun önlenmesinde faydalıdır (132) .

a.Etki mekanizması

Tibolon oral alımın ardından karaciğer ve bağırsaklarda hızla metabolitlerine dönüşür. Başlıca metabolitleri progestajenik ve androjenik etkili Δ -4 izomeri ile östrojenik etkili 3 α -hidroksitibolon ve 3 β -hidroksitibolon izomerleridir (132).

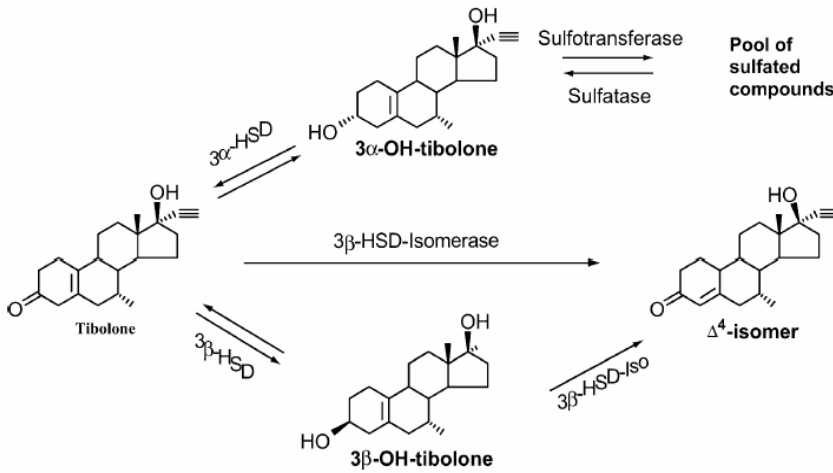
Şekil 3’de (132), tibolon ve metabolitleri görülmektedir.



Şekil 3

Tibolondan 3 α -HSD (3 α -Hidroksi Steroid Dehidrogenaz) enzimi ile 3 α -hidroksitibolon, 3 β -HSD (3 β -Hidroksi Steroid Dehidrogenaz) enzimi ile 3 β -hidroksitibolon metabolitleri oluşur. Her iki metabolit östrojenik etki gösterirken progestajenik etki göstermez. Tibolondan 3- β hidroksi steroid dehidrogenaz-izomeraz enzimi ile Δ -4 izomeri oluşturulur. Bu metabolitin hem progestojenik hem de androjenik özellik göstermesine karşılık östrojenik aktivitesi yoktur (132).

Şekil 4’de (132), tibolon metabolizması görülmektedir.



Şekil 4

Her iki östrojenik etkili metabolit (3α -HSD ve 3β -HSD); beyin, kemik ve vajinada östrojen benzeri etkilere yol açarak tibolonun klimakterik semptomlar ve kemik üzerine olan olumlu etkilerini sağlar. Buna karşın endometriyum ve memede östrojenik aktiviteye neden olmaz (132). Tibolonun bu doku seçici etkisi, yine tibolonun kendi metaboliti olan Δ -4 izomeri aracılığıyla sülfotransferaz stimülasyonu (133) sülfataz inhibisyonu (134) ile sağlanır. Sülfotransferaz enzimi 3-OH metabolitlerinin daha zayıf bileşiklere dönüşümünü, sülfataz enzimi ise zayıf bileşiklerin daha etkin 3-OH metabolitlerine dönüşümünü sağlayan enzimdir (132). Sonuçta östrojenik metabolitler zayıf sülfatlı forma dönüştürülür ve endometriyumda lokal östrojenik birikim engellenir. Sülfataz inhibisyon etkisi meme ve endometriyumda yüksek oranda görülürken kemikte görülmez. Böylece tibolon endometriyum ve memeyi kendi östrojenik etkisinden korurken, kemik doku üzerine olumsuz etki yapmaz (134). Tibolonun zayıf östrojenik etki göstermesinin nedenlerinden en önemlisi bu kendi kendini sınırlayabilme özelliğidir.

Zayıf östrojenik etki göstermesinin nedenlerinden biri de reseptör affiniteleri ve intrinsek aktiviteleridir. Tibolonun her iki östrojenik metaboliti steroid iskeletin A halkasındaki 3-OH gurubu nedeniyle ÖR α 'ya, ÖR- β 'ya oranla daha fazla olmak üzere bağlanır. 3α -Hidroksitibolondaki bağlanma kapasitesi, 3β - hidroksitibolona oranla daha fazladır. Ancak her iki östrojenik metabolitin reseptör affiniteleri ve intrinsek aktiviteleri östradiole oranla daha zayıftır (135).

Tablo 1'de (135), tibolon ve metabolitlerinin birbirleriyle, diğer östrojenik ve progestajenik ajanlarla ÖR olan ilişkisi belirtilmiştir.

Steroid Adı	ÖR- α RAA* %	ÖR- β RAA* %
Tibolon	$0,2 \pm 0,10$	$0,3 \pm 0,06$
Δ -4 tibolon	$0,1 \pm 0,02$	$<0,1$
3α -hidroksitibolon	$2,9 \pm 0,28$	$0,2 \pm 0,07$ (n=2)
3β -hidroksitibolon	$2,5 \pm 0,38$	$0,1 \pm 0,03$
NET	$<0,1$ (n=2)	$<0,1$ (n=2)
NED	$0,2 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,09$
EE	$77,8 \pm 15,2$	$28,0 \pm 6,5$

Tablo 1

*RAA:Relatif Reseptör agonist aktivite

Klimakterik semptomlar üzerine etkisi ise, sürekli kombine östrojen ve progesteron preparatlarına benzer (136,137). Tablo 2’de (135) görüldü üzere tibolonun ooforektomize ratlardaki östrojenik etkisi % olarak değerlendirildiğinde, bu değerin yaklaşık %6 olduğu görülür. Oysa bu değer etinil östradiol’de %100 iken, noretisteron’da % 0,7, noretinodrel’de ise % 2,6’dır.

Steroid	Östrojenik aktivite %
Etinil Östradiol	100
Tibolon	6
Noretisteron	0,7
Noretinodrel	2,6

Tablo 2

Tibolonun yapısına bakıldığında, östrojende bulunan aromatik A halkasının tibolonda olmadığı gözlenir. Bu durum tibolonun aromataz etkisinden kurtulmasını, dolayısıyla intrensek östrojenik etki göstermemesini sağlar. Düşük östrojenik aktivite göstermesinin nedenlerinden biri de budur (132,138).

Sonuçta tibolonun östrojenik metabolitleri diğer saf östrojenik ajanlara oranla daha düşük ÖR aktivitesi içerir, aromataz için sübstrat kaynağı olmadığından intrensek östrojenik aktivite sergilemez ve en önemlisi self limitasyon özelliği ile tibolon kendi östrojenik aktivitesini kısıtlar. Diğer östrojenik ajanlara kıyasla daha zayıf östrojenik etki sağlar (135).

Tibolonun progestojenik hem de androjenik etkili Δ -4 izomeri ise endometriumda lokalize olur, sülfotransferaz stümlasyonu sülfataz inhibisyonu ile endometriyumu kendi östrojenik etkisinden korur ve kendikendini sınırlama özelliği gösterir (139). Endometriyumda progestajenik etki sonucu atrofik endometriyuma neden olurken nadiren de hiperplazi gözlenir (140).

Δ -4 izomeri, PR için reseptör agonist aktivite etkisi ile doğal progesteronlara benzer. Ancak tibolon ve Δ -4 izomeri, noretisteron ve noretinodrelden sırasıyla 0.03 ve 0.5 kat daha zayıftır. PR’ye olan afinite ve agonistlik aktiviteyi azaltan tibolon ve Δ -4 izomerinde bulunan 7α metil grubudur. Çünkü 7α metil grubu diğer gestajenik ajanlarda bulunmaz (135). Sonuç olarak tibolon zayıf progestajenik etki gösterir (141).

Tablo 3’de (135), tibolon ve metabolitlerinin birbirleriyle ve diğer progestajenik ajanlarla PR’ne olan etkisi karşılaştırılmıştır.

Steroid Adı	PR RAA* %
Tibolon	4,6 ± 2,3
Δ-4 tibolon	8,0 ± 1,7 (n=2)
3α-hidroksitibolon	<0,1(n=2)
3β-hidroksitibolon	<0,1(n=2)
Noretisteron	12,4 ± 3,3
Noretinodrel	11,6 ± 6,9 (n=2)
Progesteron	6,4 ± 1,3 (n=2)

Tablo 3

***RAA:Rölatif Reseptör agonist aktivite**

Tibolon androjenik etkisini, Δ-4 izomeri aracılığıyla sağlar. Bu androjenik aktivite, testosterondan çok daha düşüktür (x 0.02) (141). 3α-Hidroksitibolon ve 3β-Hidroksitibolonda bu eki gözlenmez. Östrojen içeren preparatların aksine, sex hormon bağlayıcı hormon (SHBG) konsantrasyonunu azaltması ve artmış serbest testosteron düzeyi ile duygu durum ve libido üzerinde olumlu etki oluşturması bir diğer özelliğidir (141,142,143).

Tablo 4’de, Tibolon ve metabolitlerinin reseptöre bağlanma ve aktivasyon profili özetlenmiştir.

	ÖR	PR	AR
Tibolon	–	+	+
3-α OH-tibolon	+	–	–
3-β OH-tibolon	+	–	–
3-α OH-sülfat	–	–	–
Δ -4 izomer	–	+	+

Tibolon proliferasyon üzerine antimitotik, antiproliferatif etki gösterir ve bunu progestajenik özelliği ile sağlar. Antiöstrojenik etki östradiol aracılı büyüme faktörlerinin salınımını engeller. Ayrıca glikojen akümüülasyonu, prolaktin sekresyonu gibi mitotik

faktörlerin de inhibisyonuna neden olur. Sonuçta tibolonun progesteron üzerinden antiproliferatif ve antimitotik etkisi ortaya çıkar (132). Antiproliferatif etkide, Δ -4 izomerinin endometriyum üzerine olan antiöstrojenik fonksiyonunun da yeri vardır (135).

b.Tibolonun Klinik Profili

Tibolonun etkisi meme ve endometriyal dokudaki seçici etkisi dışında genellikle östrojenlere benzer. Klimakterik semptomların hafifletilmesi açısından kombine östrojen ve progesteron tedavisine benzer etkinliğe sahiptir (136,137). Steroid reseptör aktivasyonu, metabolizması ve enzim inhibisyonu ile postmenopozal kadınlarda meme (144) ve endometriumda (136) stimülasyon yapmaksızın kemik kaybını önlemek (145) ve klimakterik semptomları hafifletmek gibi doku seçici etkiler gösterir (146).

Klimakterik semptomları düzeltmesi yanısıra vajinal kanama, meme ağrısı gibi jinekolojik yan etkiler açısından daha iyi tolere edilebilen en düşük tibolon dozu 2,5 mg/gün'dür (146). Kemik kaybının önlenmesini sağlayan en düşük doz ise 1,25 mg/gün'dür (145).

Tibolon, vajinal epitel üzerinde maturasyon ve karyopiknotik indeksi artırır (144). Vajinal maturasyon indeksi (VMİ) (=karyopiknotik indeks, maturasyon indeksi), çeşitli vajinal hücrelerin oranını gösteren standart bir ölçektir (147). VMİ'de parabazal / intermedier / süperfisyal hücre oranları yüzde olarak verilir. Vajinal smearde bazal / parabazal hücre fazlalığı mukozanın atrofik olduğunu gösterir. Atrofi postmenopozal, postpartum ve çocukluk döneminde yaygındır. Progesteron varlığında vajinal epitel intermediate hücre şekline dönüşür. Menstrüel siklusun luteal fazının ve gebeliğin karakteristik özelliğidir. Östrojen etkisi altında mukozada ise süperfisyal hücre hakimiyeti vardır ve bu foliküler fazın karakteristikidir (148). Östrojen tedavisi vajinal epiteli kalınlaştırır, revaskülarizasyonu sağlar, süperfisyal hücrelerin sayısını ve doğal olarak VMİ'ni artırır. Vajinal atrofiyi düzelterek, ürogenital semptomları ortadan kaldırır. Bu durum östrojenin vajinal epitel üzerine olan etkisinin bir sonucudur (147). Endometriyumu stimüle etmez ve proliferasyon belirteci Ki-67 düzeyinde artışa neden olmaz (149). Endometriyal değerlendirmelerde çoğunlukla atrofik endometriyum ve nadiren de hiperplazi gözlenir (140).

Tibolonun kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu (trigliseritlerde azalma) ve olumsuz (HDL kolesterolde azalma) etkileri vardır. Ancak yine de anti-aterojenik işlev kaybına yol açmadığı ve aterosklerozis için risk faktörü oluşturmadığı kabul edilir. Oysa

östrojen, östrojen-progesteron ve raloksifen tedavisi venöz tromboembolik olayları iki-üç kat artırmaktadır (150).

Sonuçta GnRH analog tedavisi ile oluşan iatrojenik menopozal semptomların (sıcak basması, vajinal kuruluk gibi klimakterik semptomlar, kemik metabolizmasına olan etkiler) giderilmesinde Tibolondan faydalanılabilir.

MATERYAL VE METOD

A.Araştırmanın Yapıldığı Yer

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekoloji polikliniği.

B.Araştırma Süresi

Mart 2005-Ekim 2006 tarihleri arası.

C. Olgu seçimi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Akademik Kurulu ve Fakülte Etik Komitesinin onayı alındıktan sonra; çeşitli jinekolojik yakınmalarla başvuran, yaşları 32-50 arasında değişen ve 10 haftalık gebelik cesameti ve üzeri, semptomatik myoma uteri tanısı konularak myomektomi veya histerektomi kararı verilmiş 20 sağlıklı kadın araştırmaya alındı. Olgular araştırma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve Helsinki Deklerasyonuna uygun, Bilgilendirilmiş Hasta Onamları alındı.

D. Araştırma Tasarımı

Prospektif, randomize, kontrollü ve tek kör.

E. Araştırma Düzeni

İlk başvuruda olguların semptomlarına yönelik ayrıntılı jinekolojik ve obstetrik anamnezleri alınarak sistemik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Yardımcı tanısall yöntemlerle (ultrason ve doppler ultrason, kompüterize tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme, sitolojik inceleme ve doku örnekleme vb.) jinekolojik patolojileri belirlendi. 10 Hafta ve üzeri gebelik cesametinde semptomatik myoma uteri tanısı konulan ve myomektomi veya histerektomi kararı verilen 20 olgu araştırmaya alındı.

Araştırma dışında bırakılma ölçütü olarak aşağıdaki durumlar alındı:

- 1) Follikül Stimulan Hormon (FSH) düzeyinin, 40 mIU/ml den yüksek ve östradiol (E2) düzeyinin, 20 pg/ml'den az olması,
- 2) GnRH analogu ve Tibolon add-back tedavisi için kontrendikasyon taşıması,
- 3) Kronik sistemik hastalığının olması,
- 4) Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile kemik mineral dansitesi, lomber vertebra 1-4 arası total T değeri veya femur başı veya femur total T değeri - 1,5'ten büyük olması.

Araştırma başlangıcında tüm olguların transvajinal ultrasonografi ile uterus ve myom hacim ve boyutları belirlendi, vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Toplam 7 olgu (üç olgu, FSH > 40 mIU/ml olması; 2 olgu, anormal servikal sitoloji saptanması; 1 olgu, Mal de Pott hastalığı ve patolojik kırık öyküsü olması ve 1 olgu, araştırmaya katılmaktan vazgeçmesi nedeniyle) araştırmadan çıkarıldı. Geriye kalan 13 olgu bilgisayar ile rastgele 2 guruba randomize edildi.

1. guruba (Grup GnRH-a, n=7), ilk uygulama menstrüel siklusun 1. günü olacak şekilde her 28 günde bir, toplam 3 doz Goserelin 3.6 mg subkutan yolla uygulandı.

2. guruba (Grup GnRH-a+add-back, n=6), ilk uygulama menstrüel siklusun 1. günü olacak şekilde her 28 günde bir, toplam 3 doz Goserelin 3.6 mg subkutan ve ek olarak “add-back” tedavi için ilk dozu GnRH-a’nın ilk dozuyla aynı gün başlamak üzere (menstrüel siklusun 1. günü) tibolon 2.5 mg/gün 3 ay sürekli oral yoldan uygulandı.

Tüm olgular, dördüncü enjeksiyon dozuna denk gelen sürede opere edildi (Total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi veya total abdominal histerektomi veya myomektomi uygulandı).

F. Ölçümler ve Ölçüm Yöntemleri

1.Biyokimyasal ölçümler ve değerlendirme

Tüm olguların 1.doz GnRH-a günü (tedavi başlangıcı), operasyon günü (3 aylık tedavi sonrası) ve postoperatif 24.saat hemogram ve hematokrit değerleri kaydedildi. Ek olarak rutin preoperatif biyokimyasal değerlendirme (Kanama pıhtılaşma paneli, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, posterior-anterior akciğer grafisi ve elektrokardiyografik inceleme) yapılarak anestezi için uygundur onayı alındı.

2.Transvajinal/Transabdominal ultrasonografik değerlendirme

1. doz GnRH-a enjeksiyonunun uygulandığı tedavinin ilk günü ve operasyon günü, uterus ve myom boyutlarının ölçümü, Medison Sonoace 9900 ultrasonografi cihazı ile 6.5 megahertz transvajinal prob kullanılarak olguların hangi grupta olduğu belirlenmeden önce aynı kişi tarafından yapıldı. Uterus ve myom hacmi hesaplanırken ($\pi/6 \times D1 \times D2 \times D3$) formülü kullanıldı (D1, D2 ve D3, uterus ve myomun en büyük üç çapını yansıtmaktadır). Birden fazla myomu olan olgularda tüm myomların hacmi ayrı ayrı hesaplanarak bunların toplamı alındı.

3. İmmünohistokimyasal inceleme

Patolojik incelemeye gönderilen tüm örnekler %4'lük tamponlu formalin fiksasyonundan sonra rutin doku takip işlemi uygulandı. Hematoksilen eozin (HE) ile boyanan preparatlar incelendi ve immunhistokimyasal boyama için kullanılacak parafin bloklar belirlendi.

İmmunhistokimyasal inceleme için seçilen tüm parafin bloklardan poli-L-Lizin kaplı lamlara (MicroSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA) 4µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemi sonrası intrensek peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi için %3'lük H₂O₂'de 15 dakika bekletildi. Antikorların non-spesifik bağlanmasını önlemek için protein blokajı uygulanan kesitlerin herbiri spesifik doku antijenine bağlanan primer antikorlar olan;

-ÖR, (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: NCL-L-ER-6F11), 1/80 dilüsyonda,

-PR, (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: RTU-PGR-312),

-Ki-67, (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: RTU-Ki67-MM1) ile 1 saat inkübe edildi. Bundan sonraki işlemler için kullanıma hazır bir ticari belirleyici sistem (HISTOSTAIN – PLUS KITS, Zymed, San Francisco, USA, kod no: 85-9843) kullanıldı. Bu sisteme ait primer antikora bağlanan sekonder antikor ile 15 dakika ve sekonder antikora bağlanan streptavidin-biotin-peroksidaz enzim kompleksi ile 15 dakika inkübasyon işlemleri gerçekleştirildi. Her bir aşamanın bitiminde kesitler phosphate buffer solution (PBS) ile yıkandı. Renklendirici olarak 3,3'-diaminobenzidine (DAB) ile 15 dakika inkübe edilen kesitlere hematoksilen ile zemin boyaması yapılarak lamelle kapatıldı.

İmmunhistokimyasal boyamada internal pozitif kontrol yanısıra çeşitli doku örnekleri (ÖR, PR için normal meme dokusu, Ki-67 için tonsil dokusu) pozitif kontrol olarak kullanıldı. Negatif kontrol için primer antikor aşaması atlanarak boyamaya devam edildi.

HE boyalı ve immunhistokimyasal boyama uygulanan örneklerin hepsi ışık mikroskobu (Olympus BX50) ile incelendi. (İmmünohistokimyasal inceleme, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır).

ÖR ve PR boyanma skorları semikantitatif yöntemle nükleer boyanma yok: (0), %1-%10 pozitif boyanma: (+), %10-%50 pozitif boyanma: (++), %50 ve üzeri pozitif boyanma: (+++) olarak değerlendirildi. Ki-67 boyanma skorları en yoğun boyanma gözlenen alanda en az 300 hücre sayılarak nükleer boyanma gösteren hücrelerin boyanmayan hücrelere oranı şeklinde hesaplanarak değerlendirildi.

G.İSTATİSTİKLER

Hasta gruplarından toplanan veriler bilgisayara aktarılarak veri tabanı oluşturuldu. Tüm istatistiksel hesaplamalar için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.0 bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı (deskriptif) istatistiksel bilgiler; ortalama (mean) $\pm$ standart sapma (SD) veya yüzdeler şeklinde gösterildi. Grup içi karşılaştırmada Wilcoxon W, gruplar arası karşılaştırama Mann-Whitney U ve χ^2 testi, korelasyonda Spearman's rho testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edildi. (İstatistiksel inceleme, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılmıştır).

BULGULAR

1.Olguların demografik özellikleri (yaş, vücut kitle indeksi, gebelik ve parite)

Tüm olgular:

Ortalama yaş $43 \pm 5,8$; VKİ $26,2 \pm 3,3$; gravide $2,6 \pm 1,5$; parite $2 \pm 0,9$

Gurup GnRH-a:

Ortalama yaş $44 \pm 5,0$; VKİ $27,7 \pm 2,2$; gravide $3,1 \pm 1,8$; parite $2,3 \pm 1,1$

Gurup GnRH-a Add-back:

Ortalama yaş $41 \pm 6,8$; VKİ $24,5 \pm 3,6$; gravide $2,0 \pm 0,6$; parite $1,7 \pm 0,5$

Olguların demografik özelliklerinde, anlamlı fark saptanmadı.

Olguların demografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri (yaş, vücut kitle indeksi, gebelik ve parite)					
Gurup	Olgu No	Yaş	VKİ ^a (bazal)	Gebelik sayısı	Parite sayısı
GnRH-a	1	50	24,9	3	3
	2	48	26,6	5	2
	3	42	29,6	2	2
	4	50	29,2	3	3
	5	41	30,6	5	3
	6	42	25,0	0	0
	7	39	27,9	4	3
	ort	$44 \pm 5,0$	$27,7 \pm 2,2$	$3,1 \pm 1,8$	$2,3 \pm 1,1$
GnRH-a +Add-back	1	50	21,2	1	1
	2	38	19,4	2	2
	3	45	24,8	2	2
	4	45	26,4	2	3
	5	36	29,3	2	2
	6	32	25,6	3	1
	ort	$41 \pm 6,8$	$24,5 \pm 3,6$	$2 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,5$
	<i>p</i>	,366	,101	,138	,138

^aVücut kitle indeksi

2. Olguların, 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hemogram değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması

Olguların 1. doz GnRH-a enjeksiyonunun uygulandığı tedavinin ilk günü, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hemogram değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması Tablo 2’de verilmiştir.

Gurup içi değerlendirmede her iki tedavi gurubunda 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü hemoglobin değerleri arasındaki fark, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hemogram değerleri değerleri arasındaki değişiklik anlamlıdır. Ancak bu değişiklik gruplar arası kıyaslamada anlamsızdır.

Tablo 2. Olguların, 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hemogram değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması								
Gurup	Olgu	Hb 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü	Hb operasyon günü	Hb Postop 24.saat	Hb değişimi (operasyon günü ile doz GnRH-a enjeksiyon günü)	Hb değişimi (Postop 24.saat ile operasyon günü)	p	
GnRH-a	1	10,00	12,00	10,00	2,00	-2,00		
	2	12,10	12,70	11,70	0,60	-1,00		
	3	11,10	10,90	9,90	-0,20	-1,00		
	4	11,10	12,60	11,60	1,50	-1,00		
	5	12,00	13,00	9,60	1,00	-3,40		
	6	12,10	13,10	10,80	1,00	-2,30		
	7	10,80	13,10	10,30	2,30	-2,80		
	ort	11,3±0,8	12,5±0,8	10,6±0,8	1,17±0,9	-1,93±1	*,028 ^a	*,017 ^b
GnRH-a + Add- back	1	9,00	12,10	10,34	3,10	-1,76		
	2	11,40	12,50	9,50	1,10	-3,00		
	3	11,20	14,20	12,00	3,00	-2,20		
	4	8,90	9,50	8,60	,60	-0,90		
	5	11,60	12,50	10,10	,90	-2,40		
	6	9,10	9,60	8,50	,50	-1,10		
	ort	10,2±1,3	11,7±1,8	9,8±1,3	1,53±1,2	-1,89±0,8	*,028 ^a	*,028 ^b

^a: operasyon günü ile 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü

^b: Postop 24.saat ile operasyon günü

Guruplar arası karşılaştırmada p>005

*: İstatistiksel olarak anlamlı

3. Olguların, 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24. hematokrit değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması

Olguların 1. doz GnRH-a enjeksiyonunun uygulandığı tedavinin ilk günü, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hematokrit değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması Tablo 3’de verilmiştir.

Gurup içi değerlendirmede her iki tedavi gurubunda 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü hematokrit değerleri arasındaki fark, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hematokrit değerleri arasındaki değişiklik anlamlıdır. Ancak bu değişiklik gruplar arası kıyaslamada anlamsızdır.

Tablo 3 Olguların, 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24.saat hematokrit değerleri ve grup içi ve gruplar arası kıyaslaması								
Gurup	n	Htc 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü	Htc operasyon günü	Htc Postop 24.saat	Htc değişimi (operasyon günü ile doz GnRH-a enjeksiyon günü)	Htc değişim (Postop 24.saat ile operasyon günü)	p	
GnRH-a	1	33,20	38,70	30,00	5,50	-8,70		
	2	39,00	39,30	33,20	0,30	-6,10		
	3	35,10	35,40	30,80	0,30	-4,60		
	4	34,90	37,90	34,40	3,00	-3,50		
	5	36,00	39,00	28,10	3,00	-10,90		
	6	36,50	38,80	31,80	2,30	-7,00		
	7	34,02	40,60	30,40	6,58	-10,20		
	ort	35,5±1,9	38,5±1,6	31,2±2,1	2,99±2,4	-7,29±2,8	*,018 ^a	*,018 ^b
GnRH-a+ Add-back	1	28,40	36,00	31,10	7,60	-4,90		
	2	35,30	36,00	30,00	0,70	-6,00		
	3	34,60	44,30	36,00	9,70	-8,30		
	4	29,40	31,10	27,20	1,70	-3,90		
	5	36,70	39,30	32,10	2,60	-7,20		
	6	29,10	30,00	27,00	0,90	-3,00		
	ort	32,3±3,7	36,1±5,3	30,6±3,4	3,87±3,8	-5,60±2,0	*,028 ^a	*,028 ^b

^a: operasyon günü ile 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü

^b: Postop 24.saat ile operasyon günü

Guruplar arası karşılaştırmada p>005

*: İstatistiksel olarak anlamlı

4. Olguların tedavi öncesi bazal ve tedavi sonrası, uterus-miyom hacimleri ile % olarak uterus/miyom hacim değişimleri ve gruplar arası kıyaslama

Olguların tedavi öncesi bazal ve tedavi sonrası uterus-miyom hacimleri ile % olarak uterus/miyom hacim değişimleri ve gruplar arası kıyaslamaları Tablo 4’de verilmiştir.

Gurup içi değerlendirmede; tedavi sonrasında tedavi öncesine oranla uterus ve myom hacminde sağlanan değişim, GnRH+Add-back gurubunda anlamlı iken GnRH-a gurubunda anlamsızdır. Yani GnRH+add-back grubunda tedavi sonrasında uterus ve myom hacminde anlamlı azalma gözlenirken, sadece GnRH analoglarında da azalma gözlendi, ancak bu istatistiksel olarak anlamsızdır.

Guruplar arası değerlendirmede ise; uterus ve myom tedavi öncesi hacmi, uterus ve myom tedavi sonrası hacmi ve % olarak uterus ve myom hacim değişimleri anlamsızdır.

Tablo 4 (Tedavi öncesi bazal ve tedavi sonrası uterus-miyom hacmi ve % olarak uterus/miyom hacim değişimi ve gruplar arası kıyaslama)									
Gurup no	n	Uterus hacmi-tedavi öncesi	Uterus hacmi-tedavi sonrası	Uterus hacmi % değişim ^a	^a p	Total myom hacmi-tedavi öncesi	Total myom hacmi-tedavi sonrası	Total myom hacmi % değişim ^b	^b p
GnRH-a	1	335	91	-72,84		42	17	-59,52	
	2	611	495	-18,99		76	23	-69,74	
	3	592	746	26,01		274	147	-46,35	
	4	120	122	1,67		80	73	-8,75	
	5	427	352	-17,56		306	335	9,48	
	6	481	278	-42,20		205	72	-64,88	
	7	522	348	-33,33		385	154	-60,00	
		441±171	347±224	-22,6 ±31,66	,128 ^a	195±133	117±110	-42,82±30,80	,063 ^b
GnRH-a+ Add-back	1	235	111	-52,77		77	30	-61,04	
	2	163	115	-29,45		31	25	-19,35	
	3	150	114	-24,00		101	35	-65,35	
	4	325	178	-45,23		80	44	-45,00	
	5	309	123	-60,19		71	38	-46,48	
	6	432	318	-26,39		132	38	-71,21	
		269±108	160±82	-40±15	*,028 ^a	82±34	35±7	-51,40±18,8	*,028 ^b

^a: Uterus hacim değişimi

^b: Myom hacim değişimi

Guruplar arası karşılaştırmada p>005

*: İstatistiksel olarak anlamlı

5.Olguların gruplar arası myometriyum ÖR, PR, Ki-67 ve myom ÖR, PR, Ki-67 düzeyleri

Tablo 5.Guruplar arası myom ÖR,PR,Ki-67 ve myometriyum ÖR, PR,Ki-67 düzeyleri							
Gurup	Olgu no	Myometriyum ÖR	Myom ÖR	Myometriyum PR	Myom PR	Myometriyum Ki-67 (%)	Myom Ki-67
GnRH-a	1	3+	3+	3+	3+	1	2
	2	3+	2+	3+	3+	5	10
	3	2+	2+	3+	3+	10	5
	4	3+	3+	3+	3+	3	5
	5	3+	3+	2+	3+	15	10
	6	2+	3+	3+	3+	10	8
	7	1+	2+	3+	3+	10	10
	Ort	2,43 ± 0,8	2,57± 0,5	2,86 ± 0,4	3,0±0,0	7,71± 4,9	7,14±3,2
GnRH-a+ Add-back	1	2+	3+	3+	3+	1	1
	2	3+	3+	3+	3+	2	3
	3	2+	3+	3+	3+	2	1
	4	2+	3+	3+	3+	1	2
	5	1+	3+	2+	3+	2	1
	6	1+	3+	2+	3+	1	1
	Ort	1,83 ± 0,7	3,00 ± 0,0	2,67± 0,5	3,00 ± 0,0	1,50 ± 0,6	1,50 ± 0,8
	P	,321	,067	,416	,321	,076	,052

Olguların gruplar arası myometriyum ÖR, PR, Ki-67 ve myom ÖR, PR, Ki-67 düzeyleri Tablo 5’de verilmiştir. Guruplar arasında myometriyum/myom ÖR; myometriyum/myom PR ve myometriyum-myom Ki-67 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tedaviye eklenen add-back rejim GnRH analoglarının tek başına meydana getirdiği reseptör ve proliferasyon belirteçleri üzerine olan etkisini değiştirmemiştir.

TARTIŞMA

Myomlar, reproduktif dönemin en sık görülen benign tümörleridir. Radikal tedavisi, cerrahidir. Bu amaçla en sık histerektomi veya myomektomi uygulanır. Ancak sex steroidlerinin myom etiopatogeneziindeki rolüne ilişkin veriler arttıkça cerrahi yerine, yeni medikal tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Gonadotropin releasing hormon analogları da (GnRH-a) bunlardan bir tanesidir (8).

GnRH analoglarının cerrahi öncesi kullanımıyla; uterus ve myom boyutlarında küçülme, midline kesi planlanan olgularda, pfannenstiel kesiyle operasyon yapmaya olanak sağlama, histerektomi tekniğini kolaylaştırma, intraaoperatif kan kaybında azalma, operasyon süresinde ve hastanede kalma süresinde kısalma gibi çok sayıda olumlu etkiler sağlanır (18). Ancak GnRH analoglarının bu olumlu etkilerinin yanısıra, oluşturduğu hipoöstrojenizme bağlı bir dizi önemli yan etkiler meydana gelmektedir. Bunlar; sıcak basması, terleme atakları, disparoni, insomnia, libidoda azalma gibi vazomotor semptomlar ile kemik mineral dansitesinde azalma ve kan lipid düzeyinde artmadır (20,21). GnRH analoglarının olumlu etkilerini ortadan kaldırmadan neden olduğu yan etkileri en aza indirmek, hasta konforu ve tedaviye uyumu artırmak amacıyla add-back kombinasyonları denenmiştir (19,23,24).

GnRH analog ve add-back kombinasyonunun klinik etkileri hakkında çok sayıda araştırma vardır. Ancak araştırabildiğimiz kadarıyla add-back tedavinin, myom ve myometriyumdaki östrojen ve progesteron reseptörleri üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalara rastlanamadı. Proliferasyon üzerine olan etkileri konusundaki araştırmalar da sınırlıdır. Bu amaçla GnRH analoglarının myom ve myometriyum üzerindeki östrojen ve progesteron reseptörleri ile proliferasyon üzerine olan etkisinin tibolon ile yapılan add-back tedavi ile değişikliğe uğrayıp uğramadığı araştırıldı. İmmunhistokimyasal düzeydeki çalışmamıza ilaveten add-back tedavinin GnRH analoglarının tek başına kullanımı ile elde edilen uterin ve myom volümünde küçülme, hastanın kan tablosunda iyileşme ve intraoperatif kan kaybında azalma gibi olumlu etkilerini değiştirip değiştirmediği de araştırıldı.

Add-back tedavi ile ilgili genel görüş bu tedavinin GnRH analoglarına benzer şekilde uterus ve myom boyutunda küçülmeye neden olduğu (19,23,24), vajinal kanama miktarını azaltarak hastaların hemogram ve hematokrit değerlerinde yükselme sağladığı, intraperatif kanamayı GnRH tedavisinde olduğu gibi azaltığıdır (29,151). Araştırmamızda hem GnRH analog gurubunda hem de GnRH-a+add-back gurubunda literatürdekine benzer

şekilde olguların kan tablosunda düzelme, intraoperatif kanama miktarında azalma tespit edildi. GnRH-a+add-back grubunda uterus ve myom boyutundaki değişimde, anlamlı küçülme sağlandı. GnRH analog grubunda da azalma kaydedildi, ancak bu anlamlı bulunmadı. Literatürden farklı bir sonucun elde edilmesindeki nedenin çalışmamızdaki olgu sayısının azlığından kaynaklandığı söylenebilir. Bundan dolayı daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

İmmünohistokimyasal teknik ile GnRH analoglarının myom ve myometriyumdaki reseptör düzeyi ve proliferasyon üzerine olan etkilerinin, add-back rejimi ile değişikliğe uğrayıp uğramadığı araştırıldı. Bunun sonucu olarak add-back tedavinin GnRH analoglarının ÖR, PR ve Ki-67 üzerine olan etkisini değiştirmedığı saptandı.

Literatüre bakıldığında, GnRH analoglarının myom ve myometriyal reseptör üzerine olan etkisi konusunda fikir birliğinin olmayıp sonuçların değişkenliği göze çarpar. Örneğin;

Russo P ve arkadaşları (152), GnRH analog tedavisi alan hasta grubunda, kontrol grubuna oranla uterin ve myom volümünde istatistiksel olarak anlamlı küçülme ve myom dokusundaki ÖR ve PR düzeylerinde anlamlı azalma saptarken, Regidor PA ve arkadaşları (153) reseptörlerde artış gözlemiştir. Uemura T ve arkadaşları (154) ise GnRH analog tedavi grubunda, kontrol grubuna oranla myomda artmış ÖR ve azalmış PR düzeyleri saptamışlardır. Myom boyutlarında sağlanan küçülmenin azalan PR düzeyi ile ve tedavi kesildikten sonra tekrar myom boyutlarındaki büyümenin artmış ÖR düzeyi ile korele olduğu öne sürülmüştür.

Bu çalışmalarda reseptör düzeyinde farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeninin, kontrol grubunun proliferatif faz, sekretuar faz veya menstrüel faz gibi menstrüel siklusun farklı safhalarına göre gruplandırılmamasından veya olgular arasında standardizasyon yapılmamasından oluştuğu söylenebilir. Bilindiği üzere dokulardaki ÖR ve PR düzeyi siklus içi steroid hormonlarının regülasyonu altındadır ve menstrüel siklusun farklı dönemlerinde fizyolojik olarak farklı reseptör baskınlığı izlenir. Örneğin; proliferatif fazda daha yüksek reseptör seviyesi vardır (155).

Englund ve arkadaşları (77) tarafından yapılan çalışmada ise kontrol grubu menstrüel siklusun, proliferatif ve sekretuar fazına göre ayrılmıştır. Her iki kontrol grubu ve GnRH analog tedavi grubunda, myomdaki ÖR seviyesi myometriyumdan yüksek bulunmuştur. Proliferatif faz kontrol grubunda myom ve myometriyal ÖR ve PR seviyesi, sekretuar faza oranla daha yüksek bulunmuştur. GnRH analog tedavi grubunda ise hem myom hem de myometriyal ÖR seviyesi proliferatif faza benzer olup sekretuar fazdan

belirgin yüksek bulunurken, PR seviyesi sekretuvar faza benzer olup proliferatif faza oranla belirgin daha düşük bulunmuştur. Schmidt-Gollwitzer ve arkadaşları (156) tarafından yapılan çalışmanın sonuçları da benzerdir.

Rein ve arkadaşları (157) ise tedavi gurubundaki myom ÖR konsantrasyonunu, kontrol gurubuna oranla daha fazla bulmuştur. Ortalama myom PR düzeyi ile myometrial ÖR ve PR düzeylerinde iki gurup arasında fark saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada da kontrol gurubunun menstrüel siklusa göre klasifikasyonu yapılmamıştır.

Vollenhoven ve arkadaşları (76) ise GnRH analog tedavisi alan ve almayan guruplar arasında reseptör düzeylerinde fark gözlememiştir. Bu araştırmada hem kontrol gurubunun menstrüel siklusa göre ayrımı yapılmamış olması, hem de immunhistokimyasal olarak farklı bir teknik kullanılması, Englund ve arkadaşlarından farklı sonuç elde edilmesindeki neden olabilir. Myom ve myometriyal dokudaki ÖR ve PR mRNA ekspresyonu ile ÖR ve PR bağlanma kapasitesine bakılarak birbirleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Tedavi alan ve almayan guruplar arasında benzer bulunan aslında ÖR ve PR mRNA düzeyidir. Oysa GnRH analog tedavisi ile hem myom hem de myometriyumda ÖR ve PR bağlanma kapasitesi artmıştır. Myomdaki reseptör bağlanma kapasitesi, myometriyuma oranla daha fazla bulunmuş ve artmış reseptör bağlanma kapasitesi ile sirkülasyondaki östrojen düzeyinin azalmasına ve sonuçta myom boyutunda küçülmeye neden olduğu öne sürülmüştür.

Van de Ven J ve arkadaşları (158), GnRH analoglarından Triptorelin ve Goserelelin'i siklusun luteal fazındaki kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Her iki analog arasında, ÖR ve PR düzeyleri ile uterin volüm ve myom volümündeki azalma açısından fark saptanmamıştır. Her iki GnRH analog tedavisinde hem myom hem de myometriyal ÖR düzeyinde anlamlı bir artış (myomdaki artış myometriyuma oranla yaklaşık 5 kat fazla) izlenirken PR düzeyinde myomda anlamsız, myometriyal dokuda ise anlamlı azalma kaydedilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak tedaviye siklusun 21. günü başlanmış ve cerrahi öncesi 4 ay devam edilmiştir.

Bozzını ve arkadaşları (3), GnRH analoglarına en fazla yanıt verip myom boyutunda en fazla küçülme sağlanan gurubun, kontrol grubuna oranla en düşük ÖR, en yüksek PR düzeylerinin saptandığı gurup olduğunu göstermiştir.

GnRH analoglarının myom ve myometriyumdaki ÖR ve PR üzerine etkisi konusunda fikirbirliği yokken, proliferasyon üzerine etkisi konusunda görüşler aynıdır ve bu azalma şeklindedir (12,54,83,159).

PCNA ve Ki-67, dokudaki proliferasyonu gösteren belirteçlerdir. PCNA (Proliferation cell nuclear antigen) hücre siklusunun S fazında sentezlenir ve S fazındaki hücreleri değerlendirir. Ki-67 ise siklik hücrelerde hücre siklusunun geç G1'den S, G2 ve M fazlarına kadar eksprese olur ve sonuçta hücre siklusunun sadece mitotik fazdaki hücreleri değerlendiren mitotik indeksden çok siklik hücrelerin oranını gösterir (53,54).

Menstrüel siklusun tüm fazlarında (sekretuar fazda, proliferatif faza oranla daha fazla olmak üzere) myom dokusundaki Ki-67 düzeyi myometriyuma oranla belirgin yüksektir (54,79). Pavlovich ve arkadaşları (155), myomun periferindeki proliferatif aktivitenin myomun santraline oranla daha fazla olduğunu göstermiştir.

Proliferatif aktivite, GnRH analog tedavisiyle azalır. Nisolle ve arkadaşları (83); GnRH analog tedavisi ile myomdaki Ki-67 düzeyinde azalma gözlemiş, bu değer hem proliferatif hem de sekretuar faz kontrol gurubuna oranla daha düşük bulunmuştur. Vu K ve arkadaşları (54), proliferasyon belirteci olarak PCNA'yı kullanmış ve benzer şekilde proliferatif aktivitede azalma saptamıştır.

Regidor ve arkadaşlarının (160) çalışmasında benzer şekilde tedavi gurubunda Ki-67 belirgin azalırken farklı diferensiasyon markeri olan desmin, vimentin, M-cadherin de değerlendirilmiş ve değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan önemli bir farkı, olguların premenopoz-menopoz özelliklerinin dikkate alınmamış olmasıdır.

Zasławski ve arkadaşları (161) tarafından, siklusun proliferatif faz, sekretuar faz ve postmenopozal dönemlerinde ÖR, PR ve PCNA, Ki-67 düzeyleri değerlendirilmiştir. Gurup içinde myom dokusundaki reseptör ve proliferasyon düzeyinin myometriyuma oranla daha yüksek olduğu, ancak guruplar arasında fark olmadığı öne sürülmüştür. Epidemiyolojik bilgiler postmenopozal dönemde uterin myomların küçüldüğünü açıkça gösterir. Bu çalışmada ÖR ve PR düzeyi ile proliferasyon belirteci olan PCNA ve Ki-67 düzeylerinde guruplar arasında fark gözlemlenmemesi ilginçtir. Bu sonuç klasik tanımlanmış bilgilerle açıklanamamaktadır.

GnRH analoglarının myom ve myometriyumdaki proliferasyon üzerine olan inhibitör etkisi açıkça gösterilmektedir. Ancak, reseptör konusunda yerleşmiş ortak bir sonuç yoktur. Reseptör düzeyinde saptanan farklı sonuçlar; metodolojinin farklılığından, hasta karakterizasyonundan, myomun boyut, sayı ve yerleşim yerinden, doku örneklerinin

alınma zamanından ve reseptör tayininde kullanılan farklı tekniklerden kaynaklanmış olabilir.

İmmünohistokimyasal düzeydeki değerlendirmemizde add-back tedavinin GnRH analoglarının ÖR, PR ve Ki-67 üzerindeki etkisini değiştirmedığını, aynen koruduğu saptandı. Bu sonuç add-back tedavi olarak tibolonu tercih etmemizden kaynaklanabilir. Çünkü tibolon saf östrojenik veya saf progestajenik bir preparat olmayıp zayıf östrojenik, zayıf progestajenik ve zayıf androjenik etki gösteren bir bileşiktir. Tibolon, “Doku Seçici Östrojenik Aktivite Düzenleyicisi” adı verilen yeni bir guruba dahildir (132).

Literatüre bakıldığında tibolonun, ağırlıklı olarak endometriyum üzerine olan etkisinin incelendiği gözlenir. Myom ve myometriyum üzerine etkisi konusunda yeterli veri yoktur. Sex steroid reseptörlerinin endometriyum gibi (117) uterusun myometriyum ve myom dokusunda da (118,119) yaygın dağılım göstermesi, tibolonun myom ve myometriyal reseptörler üzerinde de endometriyuma benzer etki oluşturabileceği düşüncesini doğurmaktadır.

Tibolon oral alımın ardından karaciğer ve bağırsaklarda hızla metabolitlerine dönüşür. Başlıca metabolitleri; progestajenik ve androjenik etkili Δ -4 izomeri ile östrojenik etkili 3α -Hidroksitibolon ve 3β -Hidroksitibolon izomerleridir. Tibolon ve metabolitleri; zayıf östrojenik, zayıf progestajenik ve zayıf androjenik etki gösterir. En önemli özelliği doku seçici etkiye sahip olmasıdır. Endometriyum ve memede östrojenik aktiviteye neden olmazken beyin, kemik ve vajinada östrojenik etki sağlar (132).

GnRH analoglarının östrojen ve progesteron reseptörü ile proliferasyon üzerine olan etkisini değiştirmemesinde, bu doku seçici etkisi ile diğer saf östrojen ve progesteronlara oranla daha zayıf steroid karakteri taşıması neden olabilir.

Tibolonun zayıf östrojenik etki göstermesinin nedenlerinden en önemlisi, kendi etkilerini kısıtlayabilmesidir. Östrojenik etkili tibolon metabolitleri olan 3α -Hidroksitibolon ve 3β -Hidroksitibolon, yine tibolonun kendi metaboliti olan Δ -4 izomeri tarafından zayıf sülfatlı forma dönüştürülür ve endometriyumda lokal östrojenik birikim engellenir. Bu durum sülfataz inhibisyonu (134) ve sülfotransferaz aktivasyonu (133) ile sağlanır. Sülfataz inhibisyon etkisi meme ve endometriyumda yüksek oranda görülürken, kemikte görülmez. Sonuçta tibolon endometriyum ve memeyi kendi östrojenik etkisinden korurken kemik doku üzerine olumsuz etki yapmaz (134).

Zayıf östrojenik etki göstermesinin nedenlerinden biri de her iki östrojenik metabolitinin reseptör afinitelerinin, östradiole oranla daha zayıf olmasıdır (134). Ancak klimakterik semptomların hafifletilmesi açısından devamlı kombine östrojen ve progesteron preparatlarına benzer etkinliğe sahiptir (136). Ooferektomize ratlarda tibolonun östrojenik etkisi yüzde olarak değerlendirildiğinde bu değer yaklaşık %6'dır. Bu etki etinil östradiol için %100 iken, noretisteronda % 0.7, noretinodrelde 2.6'dır (135).

Tibolonun iskelet yapısında östrojenlerde bulunan aromatik A halkasının bulunmaması tibolonun aromataz etkisinden kurtulmasını, dolayısıyla intrinsek östrojenik etki göstermemesini sağlar. Düşük östrojenik aktivite göstermesinin nedenlerinden biri de budur (132,138).

Tibolonun progestajenik etkisine gelince bunu, Δ -4 izomeri aracılığıyla sağlar ve diğer saf gestajenlere oranla daha zayıf progestajenik etki gösterir (141). Tibolon ve Δ -4 izomerinin PR'ye olan afinite ve agonistlik aktivitesini azaltan diğer gestajenik ajanlarda bulunmayan 7α metil gurubudur. Δ -4 izomerinin PR için reseptör agonist aktivite etkisi doğal progesteronlara benzer, ancak noretisteron ve noretinodrelden sırasıyla 0.03 ve 0.5 kat daha zayıftır (135).

Tibolon androjenik etkisini, Δ -4 izomeri aracılığıyla sağlar. Bu androjenik aktivite testosterondan çok daha düşüktür (141). Östrojen içeren preparatların aksine, sex hormon bağlayıcı hormon (SHBG) konsantrasyonunu azaltır ve serbest testosteron düzeyini artırır. Sonuçta duygu durumu ve libido üzerinde olumlu etki sağlar (141,142,143).

Tibolon proliferasyon üzerine antimitotik, antiproliferatif etki gösterir ve bunu progestajenik özelliği ile sağlar. Antiöstrojenik etki östradiol aracılı büyüme faktörlerinin salınımını engeller. Ayrıca glikojen akümüasyonu, prolaktin sekresyonu gibi mitotik faktörlerin de inhibisyonuna neden olur. Sonuçta tibolonun progesteron üzerinden, antiproliferatif ve antimitotik etkisi ortaya çıkar (132). Antiproliferatif etkide Δ -4 izomerinin endometriyum üzerine olan antiöstrojenik fonksiyonunun da yeri vardır (135).

Tibolon, vajinal epitel üzerinde maturasyon ve karyopiknotik indeksi artırır (144). Vajinal matürasyon indeksi (VMİ) (=karyopiknotik indeks, maturasyon indeksi) vajinal epiteldeki östrojenik etkinin göstergesidir. Östrojen tedavisi vajinal epiteli kalınlaştırır ve revaskülarizasyonunu sağlar, süperfisyonel hücrelerin sayısını ve doğal olarak VMİ'ni artırır. Sonuçta tibolon VMİ'de iyileşme sağlayarak vajinal atrofiyi önler ve ürogenital semptomları azaltır (147).

Endometriyal hücrelerde ise östrojen benzeri etki yapmaz. Endometriyum stümüle etmez ve proliferasyon belirteci Ki-67 düzeyinde artışa neden olmaz (149). Endometriyal değerlendirmelerde çoğunlukla atrofik endometriyum ve nadiren de hiperplazi gözlenir (140).

Araştırmamızda, tibolonun GnRH analoglarının myom ve myometriyumdaki proliferasyon üzerine olan etkisini değiştirmedığı, Ki-67 proliferasyon belirtecini aynı seviyede kaldığı saptandı. Neden, yine add-back olarak tibolunu tercih etmemizden kaynaklanıyor olabilir. Çünkü literatüre bakıldığında, farklı add-back rejimlerin farklı proliferatif etki sağladığı görülür. T Mizutani ve arkadaşları (25) tarafından, add-back tedavi olarak sadece konjuge ekin östrojen, konjuge ekin östrojen+medroksiprogesteron asetat kombinasyonu veya sadece medroksiprogesteron asetat verilerek proliferasyona olan etkisi araştırıldığında, GnRH analoglarının Ki-67 düzeyinde meydana getirdiği azaltıcı etkinin, konjuge ekin östrojen ve konjuge ekin östrojen+medroksiprogesteron asetat gurubunda ortadan kalktığı, ancak medroksiprogesteron alan gurupta ise korunduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada temel mitojenin östrojen olduğu ve add-back tedavi rejimini belirlerken, bunun göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Sonuç olarak araştırmamızda GnRH analoglarının hipoöstrojenik yan etkilerini azaltmak amacıyla verilen add-back tedavinin GnRH analoglarının olguların kan tablosunda düzelme, intraoperatif kan kaybını azalma, uterus - myom boyut ve hacminde küçülme gibi olumlu klinik etkileri ile myom ve myometriyal dokudaki reseptör ile proliferasyon üzerine olan etkisini değiştirmedığı gözlemlendi. Bu durum add-back rejim olarak zayıf östrojenik, zayıf progestajenik ve zayıf androjenik etkili tibolunu seçmemizden kaynaklanıyor olabilir. Tibolonun diğer saf östrojen ve progesteronlara oranla reseptör affinitesinin ve potensinin daha düşük olması, intrensek östrojenik aktivitesinin olmaması en önemlisi tibolon metabolitlerinin doku selektif etki göstererek uterusda kendi östrojenik stimülasyonunu inhibe etmesi bu zayıf etkisine neden gösterilebilir. Tibolonun GnRH analoglarının antiproliferatif etkisini değiştirmemesi, tibolonun progestajenik özelliği nedeniyle sağladığı östrojenik inhibisyona bağlıdır.

Yaptığımız araştırmalara göre tibolonun GnRH-a ile birlikte kullanımının östrojen ve progesteron reseptörlerine olan etkisine ilişkin bir araştırmaya rastlanılamamıştır. Proliferasyon üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. Bu nedenle bu konuda daha ileri ayrıntılı çalışmalara gereksinim duyulacağı ve tibolonun rutin kullanımının henüz erken olduğu kanısına varılmıştır.

SONUÇLAR

- Her iki grupta 3 aylık tedavi sonunda olguların hemogram ve hematokrit değerlerinde anlamlı artış sağlanmıştır. Gruplar arasında ise anlamlı fark gözlenmemiştir.
- Tedavi sonrasında her iki grupta uterus-myom boyut ve hacminde azalma gözlenmiştir. GnRH analog grubunda bu azalma istatistiksel olarak anlamsız iken GnRH-a+add-back grubunda anlamlı bulunmuştur.
- İntraoperatif kanama miktarı her iki grupta benzer bulunmuştur.
- İmmunhistokimyasal analiz ile her iki grupta myom ve myometriyal dokudaki ÖR, PR ve Ki-67 düzeyi benzer olarak bulunmuştur.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada immünohistokimyasal teknik ile GnRH-a+add-back tedavinin, myom ve myometriyumdaki reseptör düzeyi ve proliferasyon üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma Düzeni: Semptomatik myoma uteri tanısı konularak myomektomi veya histerektomi kararı verilmiş 20 sağlıklı kadın araştırmaya alınarak 2 farklı guruba randomize edildi. 1. guruba sadece GnRH-a tedavisi, 2. guruba GnRH-a+add-back tedavisi 3 ay süreyle verildi. 1.doz GnRH-a günü (tedavi başlangıcı) ve operasyon günü (tedavi sonu) uterus ve myom boyutları ultrasonografi ile değerlendirildi. Uterus ve myom hacmi hesaplanırken ($\pi/6 \times D1 \times D2 \times D3$) formülü kullanıldı (D1, D2 ve D3, uterus ve myomun en büyük üç çapını yansıtmaktadır). Birden fazla myomu olan olgularda tüm myomların hacmi ayrı ayrı hesaplanarak bunların toplamı alındı.

Tüm olguların 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24. saat hemogram ve hematokrit değerleri kaydedildi.

Tüm olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası uterus-myom boyut ve hacimleri ile 1.doz GnRH-a enjeksiyon günü, operasyon günü ve postoperatif 24. saat hemogram ve hematokrit değerleri grupiçi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

İmmünohistokimyasal patolojik inceleme ile her 2 gurubun myom ve myometriyal ÖR, PR ve Ki- 67 düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta olguların kan tablosunda düzelme, intraoperatif kanama miktarında azalma tespit edildi. GnRH-a+add-back gurubunda uterus ve myom boyutunda anlamlı azalma sağlandı. GnRH analog grubunda da azalma kaydedildi, ancak bu anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Araştırmamızda GnRH analoglarının hipoöstrojenik yan etkilerini azaltmak amacıyla verilen add-back tedavinin GnRH analoglarının olguların kan tablosunda düzelme, intraoperatif kan kaybını azalma, uterus - myom boyut ve hacminde küçülme gibi olumlu klinik etkileri ile myom ve myometriyal dokudaki reseptör ile proliferasyon üzerine olan etkisini değiştirmediği saptandı. Bu durumun add-back rejim olarak zayıf östrojenik, zayıf progestajenik ve zayıf androjenik etkili tibolonu seçmemizden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

EK: Anamnez Form Örneği

GnRH-a/GNRH-a+Add-back TEDAVİSİ

Adı Soyadı:							
Olgu No:		TEDAVİ VERİLİŞ ZAMANLARI					
Dosya No:		1. Uygulama:					
Tlf:		2. Uygulama:					
Yaş:		Doğum Tarihi:		3. Uygulama:			
Boy:		Kilo:		BMI:			
ÖZGEÇMİŞ							
Sistemik hastalık	DM()	CVH()	Ht ()	Hipertroidi()	Hipotroidi ()	Diğer()	Yok()
Operasyon öyküsü:	Yok() Var ()						
Geçirilmiş operasyon (Varsa)	C/S() Appendektomi() Kolesistektomi () L/S () L/T() L/S girişim () (Ayrıntılı yazınız) Diğer () (Ayrıntılı yazınız)						
Sigara	Var () Yok ()						
Pasif sigara içiciliği	Var () Yok ()						
İlaç kullanımı	Var () (.....) Yok()						
JİNEKOLOJİK/ OBSTETRİK ÖZGEÇMİŞ							
Obstetrik öykü	G:	P:	A:	D&C:	EG:		
Menarş							
Evlenme yaşı							
Geçirilmiş genital girişimler							
Son korunma Yöntemi	OKS () RİA () BTL() Barrier () Kİ /Takvim () Cilt altı implant () YOK ()						
OKS	1 yıldan fazla () 1 yıldan az () Yok ()						
RIA	6 aydan kısa () 6 aydan uzun süre () Yok ()						
GnRH-a/GNRH-a+Add-back TEDAVİSİ ÖNCESİ PARAMETRELER							
Myom (Çap / Boyut / Sayı/ yerleşim)							
Uterus /Adneks boyutları							
Menstrüel siklus düzeni (Girişim öncesi)	gün / gün / ped						
Lab. Değerleri	FSH:	LH:	E2:	Prog:	B-HCG:	Prl:	
	AFP:	CEA:	CA 125:	CA 19-9:	CA 15-3:		
Hb/Htc: (Girişim öncesi)							
Serum Fe paneli	Serum Fe:	SDBK:	Ferritin:				
Lipit Profili	T Kol:	Trig:	HDL:	LDL:			
Endometriyal histopatolojik değerlendirme							
F&C ()	Pipelle BX ()						
Servikovajinal smear							
Vazomotor semptomlar	Yok()	Minimal ()	Orta()	Şiddetli ()			
Ürogenital semptomlar	Yok()	Minimal ()	Orta()	Şiddetli ()			

GNRH-a/GNRH-a +Add-back TEDAVİSİ SONRASI PARAMETRELER

Myom (Çap/Boyut/Sayı/Yerleşim)	
Uterus/Adneks boyutları	
Menstrüel siklus düzeni (Girişim sonrası)	gün / gün / ped
Lab. Değerleri	FSH: LH: E2: Prog: B-HCG: Prl: AFP: CEA: CA 125: CA 19-9: CA 15-3:
Hb/Htc: (Girişim sonrası)	
Serum Fe paneli	Serum Fe: SDBK: Ferritin:
Lipit Profili	T Kol: Trig: HDL: LDL:
Myometriyal dokuda ERdüzeyi	
Myometriyal dokuda PR düzeyi	
Myometriyal dokuda Ki-67 düzeyi	
Myom dokusunda ER düzeyi	
Myom dokusunda PR düzeyi	
Myom dokusunda Ki-67düzeyi	
Servikovajinal smear	
Vazomotor semptomlar	Yok() Minimal () Orta() Şiddetli ()
Genitoüriner yakınmalar	Yok() Minimal () Orta() Şiddetli ()

İNTRA/POSTOPERATİF DEĞERLENDİRME (GnRH-a/GnRH-a+ Add-back)

Operasyon süresi:	Anestezi indüksiyon: Cilt insizyon başlangıcı: Round: Uterus/Uterus+adneks çıkarılması: Kaf kapatılması: Batin kapatılması: Cilt kapatılması:
İntraoperatif komplikasyon	Yok () Var ()
İntraop kann tx gereksinimi:	
Myom/myomlar hacmi (Su testi)	
Postop Hb/Htc(1.gün):	

KAYNAKLAR

- (1) Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids. Br J Obstet Gynecol 1990;97:285-298
- (2) Cramer DW. Epidemiology of myomas. Seminars in Reproductive Endocrinology 1992;10:320-324
- (3) Bozzini N, Consuelo JR, Domingos AP. Effects of treatment with gonadotropin releasing hormone agonist on the uterine leiomyomata structure. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003; 82: 330-334
- (4) Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata:etiology,symptomatology and management. Fertil Steril 1981;36:433-445
- (5) Gambone JC, Reiter RC. Nonsurgical management of chronic pelvic pain: a multidisciplinary approach. Clin Obstet Gynecol 1990;331(1):205-11
- (6) Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. Obstet Gynecol 1997;90:967-973
- (7) Schwartz SM, Voigt L, Tickman E, Yarbrow P, Daling J, Scholes D. Familial aggregation of uterine leiomyomata. Am J Epidemiol 2000b;151:10
- (8) Romana A. Nowak. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology 1999;13(2):223-238
- (9) Stewart EA. Uterine fibroids. Lancet 2001;357:293-9
- (10) Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, et al.. Pathology and pathophysiology of uterine smooth muscle tumors. Environ Health Perspect 2000;108(5):779-84

- (11) Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: A review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037-54
- (12) Mizutani T, Sugihara A, Nakamuro K et al. Suppression of cell proliferation and induction of apoptosis in uterine leiomyoma by gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1253-5
- (13) Adamson GD. Treatment of uterine fibroids: current findings with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:746-51
- (14) Van Leusden HA. Symptom free interval after triptorelin treatment of uterine fibroid: long term result. *Gynecol Endocrinol*. 1992;6:189-98
- (15) Dou Q, Tarnuzzer RW, Williams RS, Schultz GS and Chegini N. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in leiomyomata: a mechanism for gonadotrophin releasing hormone agonist-induced tumor regression. *Mol Hum Reprod* 1997;3:1005-1014
- (16) Rein MS, Friedman AJ, Pandian MR, Heffner LJ. The secretion of insulin-like growth factors I and II by explant cultures of fibroids and myometrium from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 1990b;76:388-394
- (17) Straw EY, Novy MJ, Burry KA and Bethea CL. Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1837-1844
- (18) Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy pre-operative GnRH analogue for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002;109:1097-108
- (19) Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS, Barbieri RL. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Oct;163(4 Pt 1):1114-9

- (20) Friedman AJ. Treatment of uterin myomas with GnH agonist. *Sem Reprod Endocrinol* 1993;11:154-61
- (21) Broekmans FJ. GnH agonist uterin leiomyoma. *Hum Reprod* 1996;11 (suppl 3):3-25
- (22) Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Brioschi D, Dorta M. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence. *BR. J. Obstet. Gynaecol* 1990;97(5):393-396
- (23) Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? *Br.J.Obstet.Gynecol* 1998;105:475-485
- (24) Adashi EY. Long-term gonadotropine-releasing hormone agonist therapy, the evolving issue of steroidal 'add-back' paradigms. *Hum Reprod* 1994;9:1380-1397
- (25) Mizutani T, Sugihara A, Honma H, Komura H, Nakamuro K and Terada N. Effect of steroid add-back therapy on the proliferative activity of uterine leiomyoma cell under gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Gynecological Endocrinology* 2005 February;20(2):80-83
- (26) Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:89-96
- (27) Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217-1223
- (28) Edgren RA, Elton RL and Calhoun DW. Studies on the interactions of östriol and progesterone . *J. Reprod. Fertil* 1961;2:98
- (29) Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, Leboff MA prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-

progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism 1993 June;76(6):1439-1445

(30) Palompa S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effect of tibolone administered with gonadotropin –releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata Fertility and Sterility 1998 July;70(1):111-118

(31) Palomba S, Affinito P, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Long term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone agonist for treatment of uterine leiomyomas: effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass, and lipid profile. Fertil Steril 1999;72:889-95

(32) Lindsay PC, Shaw RW, Bennink HJ and Kicovic P. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). Fertil Steril 1996;65:342-348

(33) Gambone JC, Reiter RC. Hysterectomy: improving the patient's decision-making process. Clin Obstet Gynecol 1997;40:868–877

(34) T. Atasü, S. Şahmay. Kadın hastalıkları, Jinekoloji, İkinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000; 287-293

(35) Hillard PA. Kadın genital traktus benign hastalıkları, semptom ve bulgular. Novak Jinekoloji, (Eds) Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. 12th Edition. Hong Kong: Williams &Wilkins, 1996;361

(36) Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1998;12:177-195

(37) Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. Epidemiology 1998b;9:511-517

- (38) Sato F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Kudo R. Early normal menstrual cycle pattern and the development of uterine leiomyomas. *J Womens Health Gend Based Med* 2000b;9:299-302
- (39) Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1988;72:853-857
- (40) Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:359-362
- (41) Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:909-914
- (42) Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Body fat distribution and uterine leiomyomas. *J Epidemiol* 1998;8:176-180.
- (43) Shikora SA, Niloff JM, Bistran BR, Forse RA, Blackburn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991;7:251-255
- (44) Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999;94:395-398
- (45) Rose DP, Goldman M, Connolly JM, Strong LE.. High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1991;54:520-525
- (46) Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996a;7:440-442
- (47) Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health* 1996;86:858-862

- (48) Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986;46:232-236
- (49) Daniel M, Martin AD, Faiman C. Sex hormones and adipose tissue distribution in premenopausal cigarette smokers. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:245-254
- (50) Wack JT, Rodin J. Smoking and its effects on body weight and the systems of caloric regulation. *Am J Clin Nutr* 1982;35:366-380
- (51) Wyshak G, Frisch RE, Albright NL, Albright TE, Schiff I. Lower prevalence of benign diseases of the breast and benign tumours of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *Br J Cancer* 1986;54:841-845
- (52) Baserga R. A highly readable, concise text on cell cycle and cell growth. *The Biology of cell Reproduction*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1985
- (53) Rintala Sirpa, Kujansuu Err-kki, Teisala Klaus, Immo Rantala, Kivinen Seppo, Tuimala Risto. GnRH analogues and uterine leiomyomas. Effect of Hormone Replacement Therapy on Cell Proliferation. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:276-279
- (54) Vu K, Greenspan DL, Wu TC, Zacur HA, Kurman RJ. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol* 1998;29(4):359-63
- (55) Crocker J, Boldydar DA, Egan MJ. How should we count AgNORs? Proposals for a standardised nomenclature. *J Pathol* 1989;158:189-94
- (56) Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000;108(5):791-793
- (57) Folkerd EJ, Newton CJ, Davidson K, Anderson MC, James VH. Aromatase activity in uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem* 1984;20:1195-1200

- (58) Tsuda H, Kawabata M, Nakamoto O, Yamamoto K. Clinical predictors in the natural history of uterine leiomyomata: preliminary study. *J Ultrasound Med* 1998;17:17-20
- (59) Perrot M, Applanat M, Groyer-Picart MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgrom E. Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbit and humans. *Endocrinology* 1988;123:1511-9
- (60) Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 2000;141:3852-3861
- (61) Yamamoto T, Takamori K, Okada H. Estrogen biosynthesis in leiomyoma and myometrium of the uterus. *Horm Metab Res* 1984;16:678-679
- (62) Otubu JA, Buttram VC, Besch NF, Besch PK. Unconjugated steroids in leiomyomas and tumor-bearing myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:130-133
- (63) Pollow K, Sinnecker G, Boquoi E, Pollow B. In vitro conversion of estradiol-17 beta into estrone in normal human myometrium and leiomyoma. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978b;16:493-502
- (64) Liehr JG, Ricci MJ, Jefcoate CR, Hannigan EV, Hokanson JA, Zhu BT. 4-Hydroxylation of estradiol by human uterine myometrium and myoma microsomes: implications for the mechanism of uterine tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9220-9224
- (65) Martucci CP, Fishman J. P450 enzymes of estrogen metabolism. *Pharmacol Ther* 1993;57:237-257
- (66) Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998;19:1-27
- (67) Chen L, Lindner HR, Lancet M. Mitogenic action of oestradiol-17 beta on human myometrial and endometrial cells in long-term tissue cultures. *J Endocrinol* 1973;59:87-97

- (68) Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000; 65:585-592
- (69) Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Jan;172(1 Pt 1):14-8
- (70) Matsuo H, Maruo T and Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its upregulation by progesterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82: 293-299
- (71) Goodman AL. Progesterone therapy in uterine bromyoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1946; 6: 402-408
- (72) Harrison -Woolrych M and Robinson R . Fibroid growth in response to high-dose progestogen.. *Fertil Steril* 1995;64,191-192
- (73) Mixson WT, Hammond DO. Response of bromyomas to a progestin.. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1961;82: 754-760
- (74) Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM et al . A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertility and Sterility* 1988;49:404- 409
- (75) Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Warner C, Clinton GM. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Jun;80(6):1876-81
- (76) Vollenhoven BJ, Pearce P, Herington AC, Healy DL. Steroid receptor binding and messenger RNA expression in fibroids from untreated and gonadotrophin-releasing hormone agonist pretreated women. *Clin Endocrinol* 1994;40:537-544

- (77) Englund K, Blanck A, Gustavsson I, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: Changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4092-6
- (78) Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Wetzka B, Smith SK. Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod* 1997;12:815-822
- (79) Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, Erickson TE, Warner C, Keenan EJ, Clinton GM. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jul;169(1):78-85
- (80) Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestosterone RU486: dose-response effect. *Fertil Steril* 1995 Jul;64(1):187-90
- (81) Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Iwai T, Nanbu Y, Nonogaki H, et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;419:309-315
- (82) Lessl M, Klotzbuecher M, Schoen S, Reles A, Stockemann K, Fuhrmann U. Comparative messenger ribonucleic acid analysis of immediate early genes and sex steroid receptors in human leiomyoma and healthy myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2596-2600
- (83) Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999;14:2844-2850
- (84) Rein MS, Friedman AJ, Heffner LJ. Decreased prolactin secretion by explant cultures of fibroids from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1990a;70:1554-1558

- (85) Sadan O, van Iddekinge B, van Gelderen CJ, Savage N, Becker PJ, van der Walt LA et al. Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium. *Ann Clin Biochem* 1987;24:263-267
- (86) Marugo M, Centonze M, Bernasconi D, Fazzuoli L, Berta S, Giordano G. Estrogen and progesterone receptors in uterine leiomyomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:731-735
- (87) Benita S. Katzenellenbogen, Inho Choi, Regis Delage-Mourroux, Tracy R. Ediger, Paolo G.V. Martini, Monica Montano, Jun Sun, Karen Weis, John A. Katzenellenbogen. Molecular mechanisms of estrogen action: selective ligands and receptor pharmacology. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2000;74:279-285
- (88) Xu J, Li Q. Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family. *Mol Endocrinol* 2003;17:1681-92
- (89) Xu J, Qiu Y, DeMayo FJ, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Partial hormone resistance in mice with disruption of the steroid receptor coactivator-1 (SRC-1) gene. *Science* 1998;279:1922-5
- (90) Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: A key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004;25:45-71
- (91) Kershah SM, Desouki MM, Koterba KL, Rowan BG. Expression of estrogen receptor coregulators in normal and malignant human endometrium. *Gynecol Oncol* 2004;92:304-13
- (92) Lyons RM, Moses HL. Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation. *Eur J Biochem* 1990;187:467-473
- (93) Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update* 1996;2:295-306
- (94) Mangrulkar RS, Ono M, Ishikawa M, Takashima S, Klagsbrun M, Nowak RA. Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium. *Biol Reprod* 1995;53:636-646

- (95) Fayed YM, Tsibris JC, Langenberg PW, Robertson AL Jr. Human uterine leiomyoma cells: binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin. *Lab Invest* 1989;60:30-37
- (96) Pledger WJ, Stiles CD, Antoniades HN, Scher CD. An ordered sequence of events is required before BALB/c-3T3 cells become committed to DNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:2839-2843
- (97) Stiles CD, Capone GT, Scher CD, Antoniades HN, Van Wyk JJ, Pledger WJ. Dual control of cell growth by somatomedins and platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:1279-1283
- (98) Dixon D, He H, Haseman JK. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect* 2000;108(5):795-802
- (99) Harrison-Woolrych ML, Sharkey AM, Charnock-Jones DS, Smith SK. Localization and quantification of vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in human myometrium and leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1853-1858.
- (100) Rosenthal SM, Hsiao D, Silverman LA. An insulin-like growth factor-II (IGF-II) analog with highly selective affinity for IGF-II receptors stimulates differentiation, but not IGF-I receptor down-regulation in muscle cells. *Endocrinology* 1994;135:38-44
- (101) Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Bethea CL. Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1837-1843
- (102) Rauk PN, Surti U, Roberts Michalopoulos G. Mitogenic effect of basic fibroblast growth factor and estradiol on cultured human myometrial and leiomyoma cells. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:571- 577
- (103) ACOG Committee on Practice JM & Bulletins-Gynecology:Surgical alternatives to hysterectomy management of leiomyomas. Washington,DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. 2000

- (104) Aharoni A, Reiter A, Golan D et al. Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study. Br J Obstet Gynecol 1988;95:510-513
- (105) Phillips DR, Milim SJ, Nathanson HG et al. Experience with laparoscopic leiomyoma coagulation and concomitant operative hysteroscopy. J. Am Assoc. Gynecol Laparosc 1997;4:425-433
- (106) Barbieri RL. Ambulatory management of uterine leiomyomata Clin Obstet Gynecol 1999;42:196-205
- (107) Krey LC, Butler WR, Knobil E. Surgical disconnection of the medial basal hypothalamus and pituitary function in the rhesus monkey. Endocrinology 1975;96:1073-1087
- (108) Amoss M, Burgus R, Blackwell RE et al. Purification, amino acid composition, and N-terminus of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor (LRF) of ovine origin. Biochem Biophys Res Commun 1971;44:205-21
- (109) Blackwell RE, Amoss M Jr, Vale W et al. Concomitant release of FSH and LH induced by native and synthetic LRF. Am J Physiol 1973;224:170-175
- (110) Dierschke DJ, Bhattacharya AN, Atkinson LE et al. Circadian oscillations of plasma LH levels in the ovariectomized rhesus monkey. Endocrinology 1970;87:850-853
- (111) Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y et al. Hypophyseal responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. Science 1978;202:631-633
- (112) Rabin D, McNeil LW. Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:873-876
- (113) Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Progress in Hormone Research 1980;36:53-88

- (114) Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med* 1994;45:391-405
- (115) Hoff JD, Lasley BL, Yen SSC. Functional relationship between priming and releasing actions of luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:8-11
- (116) Karten MJ, Rivier JE. Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure function studies towards the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. *Endocr Rev* 1986;7:44-66
- (117) Raga F, Casan EM, Kruessel JS et al. Quantitative gonadotropin-releasing hormone gene expression and immunohistochemical localization in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Biol Reprod* 1998;59:661-669
- (118) Wiznitzer A, Marbach M, Hazum E, Insler V, Sharoni Y and Levy J. Gonadotropin-releasing hormone specific binding sites in uterine leiomyoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;152:1326-1332
- (119) Chegini N, Rong H, Dou Q, Kipersztok S and Williams RS. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor gene expression in human myometrium and leiomyomata and the direct action of GnRH analogues on myometrial smooth muscle cells and interaction with ovarian steroids in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3215-3221
- (120) Minaretzis D, Jakubowski M, Mortola J.F. and Pavlou SP. Gonadotropin-releasing hormone receptor gene expression in human ovary and granulosa-lutein cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:430-434
- (121) Kiesel LA, Rody A, Greb RR and Szilagyi A. Clinical use of GnRH analogues. *Clinical Endocrinology* 2002;56:677-687
- (122) Filicori M, Hall DA, Loughlin JS et al . A conservative approach to the management of uterine leiomyomas: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1983;147:726-727

- (123) Anik ST, McRae G, Nerenberg C et al. Nasal absorption of nafarelin acetate, the decapeptide D-Nal(2)6 LHRH, in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacological Science* 1984;73:684-689
- (124) Happ J, Schultheiss H, Jacobi GH and Hor G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and bioavailability of the prolonged LHRH agonist Decapeptyl SR. In: J.G.M. Klijn, Editor, *Hormonal Manipulation of Cancer: Peptides, Growth Factors and New Steroidal Agents*, Raven Press, New York (1987), p.249
- (125) Maheux R, Guilloteau C, Lemay A et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist and uterine leiomyoma: a pilot study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1985;152:1034-1038
- (126) Lupoli G, Di Carlo C, Nuzzo V, Vitale G, Russo D, Palomba et al. Gonadotropin releasing hormone agonist administration in polycystic ovary syndrome. Effect on bone mass. *J Endocrinal Invest* 1997;20:493-6
- (127) Caird LE, West CP, Lumsden MA, Hannan WJ, Gow SM. Medroxyprogesterone acetate with Zoladex for long-term treatment of fibroids: effects on bone density and patient acceptability. *Hum Reprod* 1997;12:436-40
- (128) Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, Vacca AM, Guerriero S, Solla E et al. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Fertil Steril* 1996;65:707-710
- (129) Revilla R, Revilla M, Hernandez ER, Villa LF, Varela L and Rico H. Evidence that the loss of bone mass induced by GnRH agonist is not totally recovered. *Maturitas* 1995;22:145-150
- (130) Barbieri RL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:593-5

- (131) Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 2000;74:964-8
- (132) Helenius J, Kloosterboer. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004;48(1):30-40
- (133) Chetrite GS, Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulator (SEEM) in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:95-104
- (134) De Gooyer ME, Overklift GT, Kleyn V, Smits KC, Ederveen AGH, Verhul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell Endocrinol* 2001;182:55-62
- (135) De Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen Willem GEJ, Verheul Herman AM, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003; 68:21-30
- (136) Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet-Gynaecol* 1998;105:904-11
- (137) Huber J, Palacios S, Berglund L, Hanggi W, Sathanandan H, Christau S, F. Helmond. The effect of tibolone compared with conjugated equine oestrogens continuously combined with medroxyprogesterone acetate on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:886-93
- (138) De Gooyer ME, Oppers-tiëmissen HM, Leysen D, Verhul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone is not converted by human aromatase to 7 α -methyl-17 α -ethynylestradiol (7 α -MEE): Analysis with sensitive bio-assays for estrogens and androgens and with LC-MS/MS. *Steroids* 2003;68:235-243

- (139) Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gorpide E. Human endometrial 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:345-51
- (140) Völker W, Coeling Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001;4:203-8
- (141) Visser de J, Coert A, Feenstra H, Vies van der J. Endocrinological studies with $(7\alpha,17\alpha)$ -17-hydroxy-7-methyl-19-nor-pregn5(10)-en-20-yn-3-one/tibolone. *Arzneimittelforschung* 1984;34:1010-7
- (142) Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM. Clinical profile of tibolone. *Maturitas* 1987;1:3-13
- (143) Kloosterboer HJ. Tibolone: steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:231-8
- (144) Morris EP, Wilson POG, Robinson J, Rymer JM. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:954-9
- (145) Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4717-26
- (146) Landgren MB, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA, Engelen S. Dose - response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1109-1114
- (147) Marx PSchade G, Wilbourn S, Blank S, Moyer DL, Nett R. Low-dose (0.3 mg) synthetic conjugated estrogens A is effective for managing atrophic vaginitis. *Maturitas* 2004;47:47-54
- (148) De May RM. The pap smear. In: De May RM, editors. *Practical principles of cytopathology*. ASCP Press, Chicago, USA: 1999:1-24

- (149) Cline JM, Register TC, Clarkson TB. Comparative effects of tibolone and conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on the reproductive tract of female cynomolgus monkeys. *Menopause* 2002;9:242-52
- (150) Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427
- (151) Palomba S, Pellicano M, Affinito P, Costantino DC, Fulvio Z and Carmine N. Effectiveness of short-term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone analogue on the surgical outcome of laparoscopic myomectomy. *Fertility and sterility* 2001;75: NO.2
- (152) Russo P, Ciolli P, Atlante M, Carico E, Mancini R, Russo R, Vecchione A. Clinical use of leuprolide acetate depot in a group of gynecologic patients in the preoperative period. *Minerva Ginecol* 1998 Nov;50(11):499-502
- (153) Regidor PA, Schmidt M, Callies R, Kato K, Schindler AE. Estrogen and progesterone receptor content of GnRH analogue pretreated and untreated uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995 Nov;63(1):69-73
- (154) Uemura T, Mori J, Yoshimura Y, Minaguchi H. Treatment effects of GnRH agonist on the binding of estrogen and progesterone, and the histological findings of uterine leiomyomas. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991 Dec;17(4):315-20
- (155) Pavlovich SV, Volkov NI, and Burlev VA. Proliferative Activity and Level of Steroid Hormone Receptors in the Myometrium and Myoma Nodes in Different Phases of Menstrual Cycle. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2003 October;Vol.136,No.4
- (156) Schmidt-Gollwitzer M, Eiletz J, Genz T, Pollow K. Determination of estradiol, estrone, and progesterone in serum and myometrium: correlation with the content of sex steroid receptors and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:370-376

- (157) Rein MS, Friedman AJ, Stuart JM, MacLaughlin DT. Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1990c;53:1018-1023
- (158) Van de Ven J, Sprong M, Donker GH, Thijssen JH, Mak-Kregar S, Blankenstein MA. Levels of estrogen and progesterone receptors in the myometrium and leiomyoma tissue after suppression of estrogens with gonadotropin releasing hormone analogs. *Gynecol Endocrinol* 2001 Dec;15(6):61-8
- (159) Pollow K, Geilfuss J, Boquoi E et al: Estrogen and progesterone binding proteins in normal human myometrium and leiomyoma tissue. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978;16:503-11
- (160) Regidor PA, Yildiz M, Wagner K, Regidor M, Schindler AE and Winterhager E. GnRH-agonists reduce cell proliferation and do not influence differentiation of uterine leiomyomata. *Fertility and Sterility* 2004 September;1271:283-286
- (161) Zaslowski R, Surowiak P, Dziegiel P, Pretnik L, Zabel M. Analysis of the expression of estrogen and progesterone receptors, and of PCNA and Ki67 proliferation antigens, in uterine myomata cells in relation to the phase of the menstrual cycle. *Med Sci Monit* 2001 Sep -Oct;7(5):908-13