



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ ANADOLU GÜNEY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU: OP. DR. SADULLAH BULUT

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ESRA ESİM BÜYÜKBAYRAK

AĞRILI VE AĞRISIZ UTERİN LEİOMYOMLARDA,
ENDOMETRİUMDA, MYOMETRİUMDA VE MYOM
DOKUSUNDA SİNİR LİFİ MİKTARININ PROTEİN GENE
PRODUCT 9.5 (PGP 9.5) VE NEUROFILAMENT (NF) İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK GİRAY
İSTANBUL 2015



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ ANADOLU GÜNEY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU: OP. DR. SADULLAH BULUT

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ESRA ESİM BÜYÜKBAYRAK

AĞRILI VE AĞRISIZ UTERİN LEİOMYOMLARDA,
ENDOMETRİUMDA MYOMETRİUMDAVE MYOM
DOKUSUNDA SİNİR LİFİ MİKTARININ, PROTEİN GENE
PRODUCT 9.5 (PGP 9.5) VE NEUROFILAMENT (NF) İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK GİRAY
İSTANBUL 2015

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	1
ÖNSÖZ.....	2
TABLO, ŞEKİL, RESİM ve GRAFİK LİSTESİ.....	3
ÖZET.....	6
ABSTRACT.....	7
GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
GENEL BİLGİLER.....	10
• Uterin leiomyom.....	10
• Pelvik sinir anatomisi.....	30
• Sinir fibrilleri ve belirteçleri.....	32
• Ağrının tanımlanması-iletimi-ölçümü.....	33
MATERYAL VE METOD.....	36
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	54
SONUÇ.....	60
KAYNAKLAR.....	61
EK-1.....	72

KISALTMALAR

CGRP: Calcitonin Gene Related Peptid

DAB: Diaminobenzidin

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

IASP: International Association for the Study of Pain

IGF: İnsulin-benzeri Büyüme Faktörü

LNG-IUD: Levonorgestrel salgılayan intrauterin araç

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NF: Neurofilament

NP-Y: Nöropeptid-Y

PDGF: Trombosit Derive Büyüme Faktörü

PGP 9.5: Potein Gene Product 9.5

SP: Substance-P

TGF α : Transforming Büyüme Faktörü-alfa

TH: Monoclonal Antityrosine Hydroxylase

TMA: Tissue Microarray

USA: United States of America

VACht: Polyclonal Rabbit Anti-vesicular Acetylcholine Transporter

VAS: Vizuel Analog Skala

VIP: Vasoaktif Intestinal Peptid

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanı olmaktan gurur duyduğum ve meslek hayatım boyunca birlikte çalışmanın gururunu taşıyacağım, bizlere her ayrıntıyı büyük sabır ve özveri ile öğreten değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Esra Esim Büyükbayrak'a;

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan hocalarım Sayın Op. Dr. Sadullah Bulut'a, Prof. Dr. Orhan Ünal'a, Doç. Dr. Zehra Meltem Pirimoğlu'na, Doç. Dr. A. Yasemin Karageyim Karşıdağ'a ve bilgi ve becerilerini bana öğreten diğer tüm uzmanlarımıza;

Patoloji piyeslerinin değerlendirilmesinin ötesinde özverisi ve sıcak kanlılığıyla yardımlarını esirgemeyen Sayın Uz. Dr. Sevinç Hallaç Keser'e;

Asistanlık eğitimim süresince bütün zorlukları paylaştığımız asistan arkadaşlarıma;

Desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim ve gurur duyduğum aileme, eşime ve biricik oğluma;

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

Dr. Burak Giray

İstanbul 2015

TABLO, ŞEKİL, RESİM VE GRAFİKLER LİSTESİ

TABLolar:

TABLO-1: Uterin leiomyom ile ilişkili semptomlar

TABLO-2: Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

TABLO-3: İki hasta grubunun karşılaştırılması

TABLO-4: Tüm hasta grubunda sinir liflerinin varlığı, yerleşimi, çapı ve yoğunluğunun her iki boya ile gösterilme oranları

TABLO-5: Gruplar arasında PGP 9.5 ile endometrial dokuda, myometriumda ve myom dokusundaki sinir liflerinin karşılaştırılması

TABLO-6: Gruplar arasında NF ile endometrial dokuda, myometriumda ve myom dokusundaki sinir liflerinin karşılaştırılması

TABLO-7: NF ve PGP 9.5 boyalarının sinir lifi gösterme açısından aralarındaki uyumu

TABLO-8: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında sinir dokunun endometriuma olan uzaklığı açısından uyumu

TABLO-9: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myometriumdaki sinir dokunun yoğunluğu açısından uyumu

TABLO-10: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myometriumdaki sinir dokunun çapı açısından uyumu

TABLO-11: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myom dokusunda sinir lif boyanması açısından uyumu

TABLO-12: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında sinir dokunun myomdaki yoğunluğu açısından uyumu

TABLO-13: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myomdaki sinir dokunun çapı açısından uyumu

ŞEKİLLER:

ŞEKİL 1: Leiomyoma etyopatogenezinde polipeptid yapıdaki faktörlerin etkileri

ŞEKİL 2: Vizuel analog skala (VAS)

ŞEKİL 3: Çocuklar için vizuel analog skala

ŞEKİL 4: Renkli vizuel analog skala

RESİMLER:

RESİM-1: Myomların lokalizasyonlarına göre gösterilmesi

RESİM-2: Myomların MRI görüntüsü

RESİM-3: Myoma uterusun ultrasondaki görünümü

RESİM-4: Ağrı değerlendirme cetveli

RESİM-5: Endometrium bazal tabakasına yakın kalın sinir lifi (NF, x 200'lük büyütme)

RESİM-6: Myom içerisinde ince ve kalın sinir lifleri (NF, x 200'lük büyütme)

RESİM-7: Endometriumun bazalinde sinir lifi (NF, x 200'lük büyütme)

RESİM-8: Endometrium bazal tabakasına yakın ince ve kalın sinir lifleri (PGP 9.5, x 100'lük büyütme)

RESİM-9: Myom içerisinde kalın sinir demetleri (PGP 9.5, x 200'lük büyütme)

RESİM-10: Endometriumun bazal tabakasına yakın ince ve kalın sinir lifleri (PGP 9.5, x 200'lük büyütme)

GRAFİKLER:

GRAFİK-1: PGP 9.5 ile myometriumda tespit edilen sinir liflerinin lokalizasyon, yoğunluk ve çap açısından gruplar arası karşılaştırılması

GRAFİK-2: PGP 9.5 ile myom dokusunda tespit edilen sinir liflerinin lokalizasyon, yoğunluk ve çap açısından gruplar arası karşılaştırılması

GRAFİK-3: NF ile myometriumda tespit edilen sinir liflerinin lokalizasyon, yoğunluk ve çap açısından gruplar arası karşılaştırılması

GRAFİK-4: NF ile myom dokusunda tespit edilen sinir liflerinin lokalizasyon, yoğunluk ve çap açısından gruplar arası karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: Uterin leiomyomlu hastalarda ağrı patogenezi için klinik olarak ağrı şikayeti olan ve olmayan iki hasta grubunda myom dokusunda, myometrial dokuda ve endometrial dokuda sinir lifi varlığını ve miktarını Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) ve Neurofilament (NF) immunohistokimyasal boyama ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Materyal- Metod: Mart 2014 ile Ocak 2015 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde myom sebebiyle histerektomi yapılacak olan hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Pelvik ağrı şikayeti olan (visuel analog skala VAS $\geq$ 5) oniki hasta ağrılı myom grubuna (Grup 1), pelvik ağrı şikayeti olmayan (VAS<5) oniki hasta ağrısız myom grubuna (Grup 2) dahil edilmiştir. Pelviste herhangi bir ek organik patolojisi olan, diabetes mellitusu olan, ağrı duyumunu etkileyecek psikiyatrik ve nörolojik rahatsızlığı olan hastalar ile son 6 ay içerisinde hormonal tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde, histerektomi materyalinde endometriyum, myometrium ve myom dokularından örnekler alınarak PGP 9.5 ve NF ile immunohistokimyasal yöntemlerle boyanmıştır.

İki hasta grubu sinir lifi varlığı ve miktarı açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Demografik veriler iki grup arasında benzer bulunmuştur. Hastaların ağrı süreleri (p:0,006) ve analjezik ihtiyaçları (p:0,001) grup 1'de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ağrılı ve ağrısız myom gruplarında bulunan hastaların hiçbirinde endometriumda PGP 9.5 ve NF ile sinir lifi gösterilememiştir. İki grup arasında, her iki boya ile myometrial dokuda ve myom dokusunda sinir lifi varlığı ve miktarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (PGP 9.5 için p=0,653 ve p=0,273, NF için p=0,346 ve p=0,615). Sinir lifi tespiti açısından NF ve PGP 9.5 immunohistokimyasal boyanmalar arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p < 0,05 / Kappa: 0,895 / Uyum %96)

Sonuç: Çalışmamız uterin leiomyomlu hastalarda ağrı patofizyolojisinde endometriumda, myometriumda ve myom dokusunda NF ve PGP 9.5 immunreaktif sinir liflerinin rolü olmadığını göstermiştir. Bu konuda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ağrı, neurofilament, protein gene product, uterin leiomyom, visuel analog skala.

ABSTRACT

Objective: To investigate the pathogenesis of pain in patients with uterin leiomyoma we aimed to compare the presence and the amount of nevre fibres within endometrial, myometrial and myoma tissues by using Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) and Neurofilament (NF) immunohistochemical staining in uterin leiomyoma patients with and without pain complaint.

Matherial and Methods: Patients undergoing hysterectomy for myoma at Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital, Department of Gynecology between March 2014 and January 2015 were prospectively enrolled into the study. Twelve patients with myoma and pelvic pain complaint (visuel analog scala (VAS) ≥ 5) were assigned as Group 1, twelve patients with myoma without pelvic pain complaint (VAS < 5) were assigned as Group 2. Patients who have any other organic pathology in pelvis, diabetes mellitus and neuropathological diseases that can affect perception of pain and patients who had used hormonal therapy within past 6 months were excluded.

Endometrial, myometrial and myomal tissues which were obtained from hysterectomy specimens were stained immunohistochemically using Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) and Neurofilament (NF) at Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital, Department of Pathology.

Presence and amount of nerve fibers were compared between the two groups.

Results: Demographic data were similar between the two groups. Duration of pain and analgesic requirement were found out to be significiantly higher in group 1 ($p=0.006$, $p=0.001$, respectively). None of the endometrial samples were stained with PGP 9.5 and NF in both groups. There was no statistically significant difference among both the presence and the amount of nevre fibres within myometrial and myoma tissues with both stainings between the two groups (for PGP 9.5 $p=0,653$ and $p=0,273$, for NF $p=0,346$ and $p=0,615$ respectively). There was statistically significant correlation (96%) between PGP 9.5 and NF immunohistochemical stainings for nevre fibre detection within the tissues. ($p < 0,05$ / Kappa: 0,895)

Conclusion: It is considered that PGP 9.5 and NF immune-reactive nerve fibers in endometrium, myometrium and myomal tissues don't play a role in the pathogenesis of pain in patients with myoma uteri and pain complaint. There is need for additional complementary clinical studies in this area.

Key words: Neurofilament, pain, protein gene product, uterin leiomyoma, visual analogue scale.

GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı; bilinç durumu ile ilgili duysal ve duygusal bir deneyimdir. Latince “poena” (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen tanımı güç bir duydur.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı’na göre (International Association for the Study of Pain=IASP) ağrı; *“Var olan doku hasarına eşlik eden hoş gitmeyen duysal ve emosyonel bir deneyimdir”* şeklinde tanımlanmakta ve ağrının bir korunma mekanizması olduğu belirtilmektedir (1). Bu tanıma göre ağrı her zaman subjektiftir.

Uterin leiomyomalar, insan uterusunun düz kas hücrelerinden kaynaklanan benign klonal tümörlerdir. Görülme sıklığı avrupalı kadınlarda %50, siyahi ırkta ise %80’dir. Myomların %30’u semptomatiktir (2). Leiomyomalar genellikle asemptomatiktirler. Leiomyomalar sıklıkla menoraji, dismenore, **pelvik basınç ve ağrı**, infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olabilmektedir (3). Medikal tedaviyle kontrol edilemeyen veya derin anemiye neden olan menometroraji, genitoüriner bası semptomları, kontrol edilemeyen ya da hastanın yaşam kalitesini etkileyen ağrı varlığı ve çok hızlı büyüme cerrahi tedavi endikasyonlarıdır.

Cerrahi tedavi myomektomi ve histerektomiye içermektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde en sık histerektomi endikasyonu myoma uteridir ve histerektomi sebeplerinin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (4).

Klinik olarak myom büyüklüğü ve yerleşim yeri pelvik bası ve ağrı semptomları ile ilişkili olmakla beraber her zaman korelasyon göstermez. Oldukça büyük myomu olup ağrı şikayeti olmayan veya küçük myomu olup ağrı şikayeti olan hastalar olabilmektedir.

Endometriosis pelvik ağrının bir başka sık nedenidir. Literatürde endometriosisli hastalarda pelvik ağrı etiopatogeneziyle ilgili pek çok çalışma mevcuttur (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Son yıllardaki bu çalışmaların çoğunluğunda ağrı şikayeti ön planda olan endometriosisli hastaların endometrial örneklerinde sinir lifi miktarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (6, 8). Literatürde

bu gözlemden yola çıkarak ağrılı endometriosis, adenomyosis ve myomlu hastalarda endometrial sinir lifi miktarını araştıran tek bir yayın vardır (11).

Biz de bu yayından yola çıkarak pelvik ağrı semptomu ön planda olan ve ağrıyı açıklayacak başka bir ek patolojisi olmayan hastalarda ağrı etyopatogenezinde artmış endometrial ya da myometrial sinir lifi olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık. Klinik olarak ağrı semptomu olan ve olmayan uterin leiomyomlu hastalarda endometrial, myometrial ve myom dokusunda sinir lifi varlığını ve yoğunluğunu karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

I-UTERİN LEİOMYOM:

Sıklık

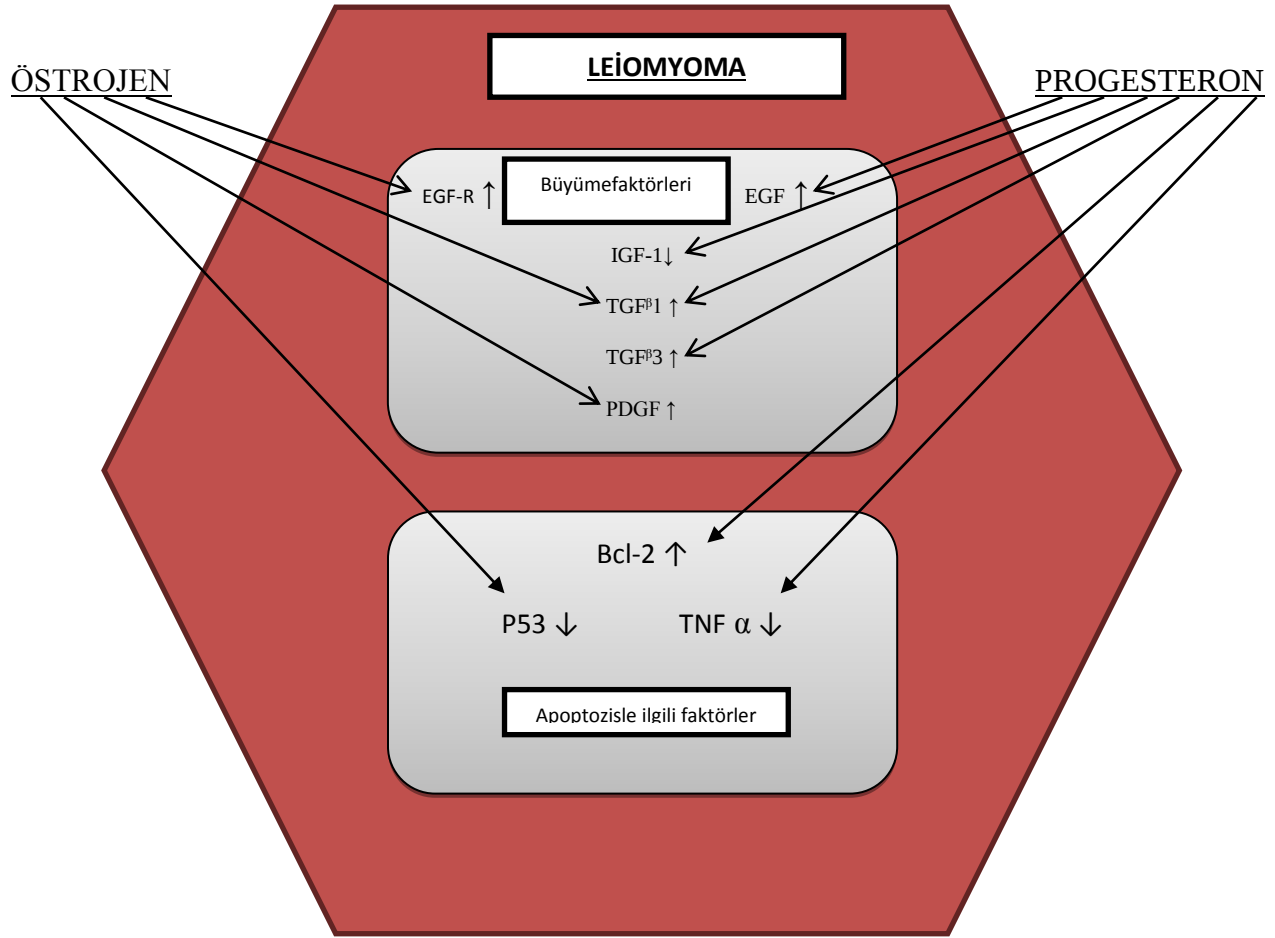
Uterin leiomyoma, kadın pelvisinin ve uterusun en sık görülen benign tümörüdür. Tüm yumuşak doku tümörleri içinde ilk sıradadır. Postmortem incelemelerde, kadınların %50'sinde saptanmıştır (12). Leiomyomaların 25-44 yaş arası kadınlarda yıllık insidansı 1000'de 12.8 bildirilmiştir (13). Histerektomilerin en sık nedenidir. Leiomyomaların neden olduğu semptomlar nedeniyle yılda yaklaşık 140.000 histerektomi ve 20.000 myomektomi yapılmaktadır (14). Bununla birlikte leiomyomaların gerçek insidansının saptanması oldukça güçtür. Bu tümörler oldukça büyük boyutlarda olmasına rağmen semptomsuz olabileceği gibi, çok küçük boyutlarda semptomatik olabilir. Tüm histerektomi materyallerinin patolojik incelenmesinde leiomyoma insidansı %77'ye kadar çıkmaktadır (15). İskandinav çalışmasında; 25-40 yaş arası asemptomatik kadınlar ultrasonografi eşliğinde değerlendirilmiş, leiomyoma prevalansının bu kadınlarda %5.4 olduğu ve yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (16). Siyah ırkta, beyaz ırka göre 3 kat daha fazla gözlenir. Uterin leiomyomalı olguların aile öykülerinde de sıklıkla leiomyomaya rastlanmaktadır (12).

Etiyopatogenezi

Leiomyoma başlıca myometriyumun düz kas hücrelerinden oluşmasına rağmen, çeşitli miktarda fibröz konnektif doku da içermektedir. Tek bir neoplastik hücrenin monoklonal çoğalması ile oluşur ve tek bir hücre popülasyonu içerir (17). Nulliparite, uzun süreli sigara içimi ve uzamış menstrüel siklus beyaz kadınlarda risk faktörü olarak bildirilmiştir (18). Leiomyomaların yaklaşık %40-50'sinde tümör spesifik kromozomal anormallikler tespit edilmiştir. Bu anormallikler içinde t(12-14)(q15;q23 24), del(7)(q22q32) trizomi 12 ve 3q'nun delesyonuna rastlanır. Bu genetik değişiklikler dokunun östrojen ve progesteron cevabını etkiler. Fakat bu genetik değişikliklere neden olan faktörler bilinmemektedir (12, 19, 20). Bu moleküler değişiklikler tümörün biyolojik davranışını belirler; örneğin, sitogenetik anormalliklerde artma tümörün boyutunda artma ile ilişkilidir (21). Epidemiolojik kanıtlar; östrojen, progesteron ve leiomyomada büyüme arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Leiomyoma gelişiminde erken menarş, düşük parite, ilk doğumunu geç

yaşıta yapmış olmak, infertilite ve oral kontraseptiflere erken yaşıta başlanması (13-16 yaşlar) risk faktörlerini oluşturmaktadır. Vücut kitle indeksinde artmayla leiomyoma uteri arasında ilişki olduğu bulunmuştur (22). Leiomyomalar reproduktif çağda görülür, sıklıkla gebelikte büyür, menopozda geriler. Yapılan pek çok çalışma östrojenin leiomyomaların büyüme ile arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (23). Östrojen, spesifik nükleer reseptörlerine bağlanarak hedef hücrede fizyolojik etkilerini gösterir. Bu reseptörler östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β)'dır (24). ER α ve ER β mRNA düzeyi myometriumla karşılaştırıldığında leiomyomalarda daha yüksektir. Leiomyomalarda normal endometriumla karşılaştırıldığında pek çok östrojen regüle eden genin (konneksin 43 gapjunction protein, tip I ve tip III kollajen, insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), paratiroid hormon benzeri peptit ve progesteron reseptör genleri) ekspresyonunun arttığı görülmüştür (25). Androjenden östrojen sentezini katalize eden ve bir östrojen sentetaz olan aromataz P450 leiomyomada büyümenin desteklenmesinde rol oynar. GnRH agonist tedavisinin aromataz P450 enzimini inhibe ederek leiomyomalarda regresyona neden olduğu savunulmaktadır (26,27). Östrojen aktivasyonu ile epidermal büyüme faktörü, insulin benzeri büyüme faktörü ve trombosit-derive büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin salınımına aracılık eder (28,29,30,31,32). Leiomyoma patogeneğinde progesteron önemli rol oynar (33,34). Progesteron leiomyomalarda mitotik aktiviteyi ve proliferasyonu stimüle eder (23). Kawaguchi ve arkadaşları siklusun sekretuar fazında leiomyomalarda mitotik aktivitenin arttığını ve leiomyoma büyümesinin progesteron düzeylerinden etkilendiğini savunmuşlardır (35). Leiomyomada progesteron reseptör mRNA ve protein düzeyleriyle birlikte, komşu myometriumda proliferasyonla ilişkili antijen Ki-67 seviyesi de artmıştır (36). Progestinler GnRH agonistinin neden olduğu leiomyoma küçülmesini inhibe eder (37,38). Progesteron antagonisti olan mifepriston (RU-486) ile yapılan tedavi direkt antiprogestin etkisiyle leiomyomanın regresyonuna neden olmaktadır. Bu bulgular progesteronun leiomyoma büyümesinde önemli rol aldığını desteklemektedir (23). Progesteron reseptörünün progesteron reseptör-A (PR-A) ve progesteron reseptör-B (PR-B) olmak üzere iki formu vardır. PR-A ve PR-B leiomyomada komşu myometriumla göre daha yüksek bulunur (39,40). Daha baskın olan reseptör tip PR-A'dır. GnRH agonisti, leiomyomada PR-A ve PRB ekspresyonuna ve PRmRNA düzeylerinde down-regulasyona neden olur (40,41). Progesteronun aracılık ettiği leiomyoma büyümesinden PR-B ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (42). Bununla birlikte PR-A düzeylerinin neden yüksek olduğu bilinmemektedir (23). Son yıllarda çalışmalar, leiomyomaların büyümesinde polipeptid

yapılı büyüme faktörleri üzerine odaklanmaktadır. Polipeptid yapılı büyüme faktörleri; epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü-alfa ($TGF\alpha$), insulin-benzeri büyüme faktörü (IGF), trombosit derive büyüme faktörü (PDGF) ve anjiogenetik faktörlerdir (22). Leiomyomada, komşu myometriuma oranla sekretuar fazda daha yüksek konsantrasyonlarda EGF tespit edilmiştir. Progesteron da leiomyoma hücrelerinde EGF yapımını artırır. Östrojen ve progesteron kombinasyonunun mitojenik aktiviteyi uyarmasının, leiomyomada EGF ve EGF reseptör ekspresyonu ile olduğu düşünülmektedir (23). GnRH agonistleriyle tedavi, EGF bağlanma bölgesinde azalmaya neden olur (3). İnsulin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) pek çok hücrede büyüme, farklılaşma ve büyüme hormonunun biyolojik etkilerine aracılık eden anabolik ajandır. Leiomyomalarda myometriumla karşılaştırıldığında IGF-I konsantrasyonu ve IGF-I reseptör mRNA seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (31,43). Transforming büyüme faktörü- β ($TGF-\beta$) dokularda morfogenez ve büyümeyi uyaran ve pek çok alt tipi olan proteindir (44). Fibronektin ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini artırarak etkisini gösterir. Trombosit derive büyüme faktörü (PDGF) fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde potansiyel mitojendir. Leiomyoma büyümesinde önemli rol oynar. Endotelin ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi anjiogenetik faktörler anjiogenezi ve direkt mitojenik aktiviteyi artırarak leiomyomada tümör büyümesine neden olurlar (23). Leiomyomaların etiyopatogenezi şekil 1’de gösterilmiştir.



ŞEKİL 1: Leiomyoma etyopatogenezinde polipeptid yapıdaki faktörlerin etkileri

Patoloji

Leiomyomaların tedavisi patolojilerine, büyüme özelliklerine ve klinik özelliklerine göre değişir. Leiomyomalar tek olabilecekleri gibi sıklıkla multipldir. Çoğunlukla uterin korpustan gelişmesine karşın, daha az sıklıkta servikste de bulunur. Nadir olarak ligamentum rotundumdan da gelişebilir. İntramural olabilecekleri gibi, subserozal veya submukozal olabilir. Genellikle, subseroz leiomyomalar daha çok fibröz doku, submukoz leiomyomalar daha çok düz kas hücresi içerir. İntramural leiomyoma kendini çevreleyen myometriuma bası yapar. Çevreleyen

myometriumdan kolay çıkartılabilirler. Buna rağmen gerçek kapsülleri yoktur. Kesit yüzeyi parlak beyaz, gri renktedir. Diffüz tipte ise myometrium ince ve düz kaslar nodülerdir. Uterin korpus simetrik olarak büyümüştür (12). Leiomyomaların ekstraselüler matriksi çoğunlukla kollajenden oluşur fakat, proteoglikan ve fibronektin de içerirler. Leiomyomalarda en sık gözlenen değişiklik hyalen dejenerasyondur. Zamanla sıvı içeren alanlar ve sıvı ya da jelatinoz materyal içeren kistik kaviteler oluşur. Sonrasında kan akımında azalma ve iskemik nekroz gelişir; kalsiyum, fosfat ve karbonatlar leiomyomada depolanır. Bu kalsiyum depolanmaları tümörün periferinde ise, leiomyoma kalsifik kisti andırır. Dejeneratif değişiklik devam ederse leiomyomada solid kalsifikasyon oluşur ve “rahim taşı” olarak isimlendirilir. Kalsifiye leiomyomalar yaşlılarda ve saplı subseröz leiomyomalarda daha sık görülür (12). Leiomyomalarda enfeksiyonla sonuçlanacak değişiklikler görülebilir. Uterin kaviteye veya vajene protrüze olan submukoz leiomyomalar en sık enfekte olanlardır. Saplı submukoz leiomyomalar endometriumdan çıkarak, yüzeyleri ülser ve enfekte olur. Endometrit olduğu zaman tüm uterus tutulabilir. Mikroskopik veya büyük apseler gözlenebilir. Enfeksiyon etken streptokoklar ve bakteroides fragilistir. Parametrit, peritonit ve septisemi ile sonuçlanabilir. Kan akımındaki engelleme bağlı leiomyomalarda nekroz oluşabilir. Sıklıkla subseröz saplı leiomyomaların kendi etrafında dönmesi sonucu oluşur. Nekroz bazen büyük tümörlerin ortasında kötü kan dolaşımı nedeniyle de olabilir. Nekrotik leiomyoma koyu renkli ve içi hemorajiktir. Buna kırmızı ya da karneöz dejenerasyon denir ve özellikle gebelikte gözlenir. Tümörün hızlı büyümesi nedeniyle kan dolaşımının yetersizliği sonucu oluşur (12). Oldukça önemli, fakat nadir görülen dejenerasyon şekli sarkomatöz dejenerasyondur. Leiomyomada sarkom insidansı oldukça farklı rapor edilmiştir. Novak’ın verdiği insidans %0.7 iken; Montague ve arkadaşlarının 13.000 leiomyomalı olguda yayınladığı insidans %0.29’dur (12,45). Sarkomatoz değişikliğin gerçek sıklığını bulmak oldukça zordur. Uterin sarkom tanısını koymak oldukça zordur. Bazı patoloğlar mitoz sayısına bakarak karar verirler. 10’luk büyütmede tüm tümör alanında beşten daha az mitoz varsa bu tümör benign olarak değerlendirilir. 10’luk büyütmede mitoz ondan fazla ise malign olarak değerlendirilir. Diğer patoloğlara göre; mitoz sayısı önemlidir, fakat nükleer hiperkromazi, nükleer pleomorfizm ve dev hücrelerin bulunması tanıda gereklidir (12).

Sınıflama

→ Myomların sınıflaması konusunda görüş birliği yoktur. Genellikle *Wamsteker* tarafından tanımlanan sınıflama kullanılmaktadır (46).

1- Submuköz myomlar

1a- tip 0: pedinküllü myom

1b- tip I: intramural kısmı %50'den az olan myom

1c- tip II: intramural kısmı %50'den çok olan myom

2- İntramural myomlar: Uterin kavitede distorsiyon yapmayan ve %50'den az kısmı serozal yüzeyin dışına taşan myomlardır.

3- Subseröz myomlar: %50'den fazlası serozal yüzeyin dışına taşan myomlardır. Pedinküllü veya geniş tabanlı olabilir.

→ Bir diğer sınıflama ise *FIGO* (International Federation of Gynecology and Obstetrics) sınıflamasıdır.

Tip-0: intrakaviter pedinküllü

Tip-1: %50'den az kısmı intramural olan

Tip-2: %50'den fazla kısmı intramural olan

Tip-3: %100 intramural olan ancak endometrium ile ilişkili olan

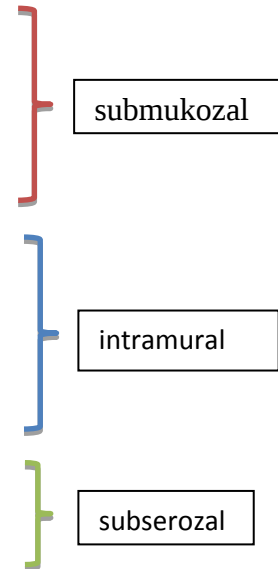
Tip-4: intramural

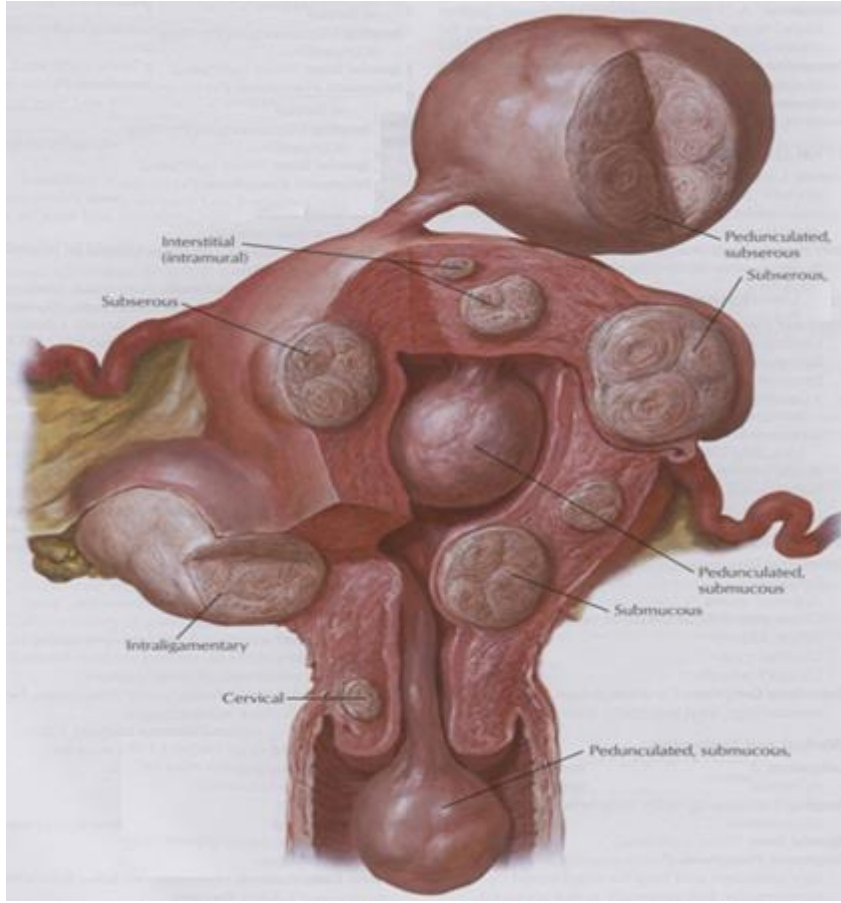
Tip-5: subserozal ancak %50'den fazlası intramural

Tip-6: subserozal ancak %50'den azı intramural

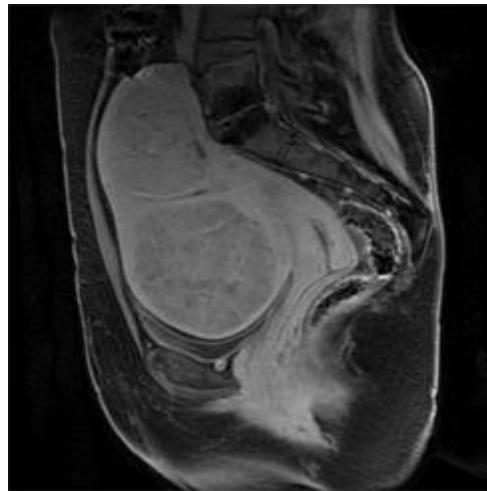
Tip-7: pedinküllü subserozal

Tip-8: diğer (servikal, parazitik vb.)





RESİM-1: Myomların lokalizasyonlarına göre gösterilmesi



RESİM-2: Myomların MRI (Magnetic Resonance Imaging) görüntüsü (47).



RESİM-3: Myoma uterinin ultrasondaki görünümü

Klinik

Leiomyomalar çok çeşitli semptomlara neden olmasına karşılık, çoğunlukla asemptomatiktir. Uterin leiomyomalı olguların yarısından az bir kısmı semptomatiktir. Semptomlar tek olabileceği gibi, birden fazla da olabilir. Semptomlar tümörün lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve leiomyomaların sayısına bağlıdır. Uterin leiomyomalı olgularda görülen semptomlar tablo I' de gösterilmiştir (48).

Tablo-1: Uterin leiomyom ile ilişkili semptomlar

Anormal uterin kanama	Kabızlık
Pelvik basınç hissi	Erken doğum
Pelvik ağrı	Abdominal distansiyon
Dismenore	Disparoni
Sık idrara çıkma	Habituel abortus
İnfertilite	

Anormal uterin kanama:

Anormal uterin kanama, leiomyomalı olguların %40'ından fazlasında gözlenmektedir (49). Anormal uterin kanama menstruel kan miktarında artma, süresinde uzama veya sıklığında artma şeklinde olabilir. Ayrıca aşırı kan kaybına bağlı olgularda demir eksikliği görülebilir (12,50). Anormal kanama submukoz leiomyomalarda daha sık ve ciddi olmasına karşılık, intramural ve subseroz leiomyomalarda da görülür. Submukoz leiomyomalar menstruasyon süresince kanayabilecekleri gibi, tümör üzerindeki endometriumun konjesyonu, ülserasyonu ve nekrozu nedeniyle menstruasyon aralarında da kanama görülebilir. İntramural leiomyomaların endometrial kaviteye doğru ilerlemesi de menorajiye neden olabilir (12). Submukoz leiomyomalara komşu endometrial dokuda hiperöstrojenik ortam oluşturarak, endometrial hiperplazi ve endometrial polipe neden olabilmektedir. Leiomyoma myometriumun kontraksiyonunu etkilediği gibi, endometriumun bazalinde yer alan spiral arteriollerin de kontraksiyonunu etkiler (12). Sampson ilk kez 1913 yılında uterin leiomyomaların kanlanması ve bunun uterin kanamada etkisini araştırmıştır. Daha sonra yapılan çalışmaların sonucunda uterin leiomyomalı olgularda endometrial venüler ektazi saptanmıştır. Myometriumda bulunan tümör vasküler obstruksiyona neden olur. Bu olay endometrium ve myometriumdaki venlerin proksimalinde konjesyon oluşturur. Trombozis ve endometriumdaki genişlemiş venlerin sonucunda ağır kanamalar gözlenir (51,52).

Pelvik Basıncı Hissi:

Leiomyomanın pelvik organlara bası yapması tedavi endikasyonudur. Bu basıdan en çok mesane etkilenir. Basıya bağlı olarak tuvalete yetişememe, sık idrara çıkma ve bazen de idrar inkontinansı görülmektedir. Hatta akut idrar retansiyonu ve overflow inkontinansa neden olarak ameliyatı gerekli kılar. Bu etki leiomyomanın hızlı büyümesine bağlı, mesane boynunun ve üretranın pubik kemik arasında basıya uğraması sonucudur. Daha sıklıkla üç aylık gebelik haftasında olan tümörler Douglas'a hapsolurlar, serviksi üretraya doğru iterek idrar akımında tıkanıklık oluştururlar. Büyük pedinküllü submukoz leiomyomalar vajeni doldurup üretrayı symphysise bastırarak idrar retansiyonuna neden olurlar (12).

Büyük leiomyomalar levator hiatusu genişleterek ve ürogenital diafragmayı zayıflatarak, mesane tabanının ve üretra posteriorunun protrüzyonuna neden olabilir. Her iki durum da göreceli olarak sıktır. Leiomyomalarda görülen stress inkontinansı açıklar (53). Uterusun anterior duvarında

bulunan leiomyomalar mesaneye bası yaparak, sık idrara çıkmaya neden olabilir. Eğer anatomik basınçla birlikte inkontinans da görülüyorsa, bu durum leiomyoma uteriye bağlı intravezikal basınçta artma sonucu olabilir. Basınca bağlı sessiz üreteral obstruksiyon multipl büyük leiomyomalara bağlı uterus büyümelerinde sık rastlanan bir komplikasyon değildir. Simetrik oluşan uterin büyüme tüm pelvisi doldurarak, üretere bası yapabilir. Buna rağmen bu sık görülmeyen komplikasyon, uterustaki tümörün lokalizasyonuna bağlı oluşabilir. Eğer enfeksiyon veya böbrekte parankimal hasar yoksa, bu anatomik değişiklikler tümörün çıkartılmasıyla tamamen düzelir. Bununla birlikte; eğer leiomyomanın neden olduğu üriner obstruksiyon ihmal edilirse, üremi görülebilir. Tümörün çıkartılması ve obstruksiyonun giderilmesi böbrek fonksiyonunun tekrar düzelmesinde oldukça önemlidir. Uterin leiomyoma nedeniyle oluşan kronik mesane boynu obstruksiyonu, mesane duvarının incelmesine ve mesanede büyümeye yol açar. Gerçekten ihmal edilmiş olgularda, mesane tüm alt abdomen girişini doldurarak cerrahi girişim sırasında yaralanabilir. Barsak semptomları, mesane semptomlarından daha az sıklıkta gözlenir. Rektuma bası yapan leiomyomalar konstipasyona neden olabilir veya varolan konstipasyonu ağırlaştırabilir. Subseroz saplı leiomyomalarla ince barsaklar birbirlerine sarılarak, aralıklı ince barsak obstruksiyonuna neden olabilirler (12).

Ağrı:

Abdominal ve pelvik ağrı veya rahatsızlık ve disparoni, semptomatik uterin leiomyomalı olguların yaklaşık üçte birinde görülür; operasyon endikasyonu olabilir. Myomlar akut ağrı sebebi olabilir. Akut ağrıya, dejenerasyon, torsiyon ya da myomun serviksten vajene çıkması sebep olabilir. Dejenerasyonda hafif ateş, uteri hassasiyet, artmış beyaz küre sayısı ve periton irritasyon bulguları olabilir. Dejenere myomun sebep olduğu bu bulgular bir kaç gün ile bir kaç hafta arasında sürebilir ve genellikle non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara cevap verirler. Eğer akut batın sebebiyle cerrahi planlanıyorsa endometriozis, renal kolik ve nadir görülen pelvik tüberküloz gibi durumlar ekarte edilmelidir (54,55). Nadiren pedinküle subseroz leiomyomalar kendi etrafında dönerek, over torsiyonuna benzer şekilde akut batına neden olabilirler. Pedinküle leiomyomalarda gözlenen bu klinik tablo, sıklıkla gebelik ve menopozdan sonra görülür. Leiomyomanın akut karneoz veya kırmızı dejenerasyonu reproduktif hayat boyunca pek çok periyotta görülür, fakat ağrıya en sık gebelik süresince neden olur. Bununla birlikte, sık rastlanan hyalen ya da kistik dejenerasyonlar ağrıya neden olmaz. Kronik pelvik ağrı myomu

olan hastalarda çok sık görülen bir semptom değildir. Dismenore, leiomyomanın büyümesine bağlı görülen başlıca semptomdur. En sık dördüncü ve beşinci dekatta gözlenir. Menstruel ağrı menstruel kan akımının artması ile ilişkilidir (12,50). Disparoni ise diğer bir semptomdur. Anterior ve fundal myomlar derin disparoniyle daha sık ilişkilidir. Myom sayısı ve myom boyutu disparoninin şiddetinde artışa neden olmaz. Herhangi bir lokalizasyonda myomu olan kadınlarda, myomu olmayan kadınlara göre disparoni görülme sıklığının fazla olup olmadığı ise tartışmalı bir konudur (56,57).

Hızlı büyüme:

Uterin leiomyomaların hızlı büyümesi cerrahi yaklaşım için endikasyondur. Premenopozal bir olguda hızlı büyüme nadiren sarkom nedeniyle olabilir. Fakat yapılan çalışmalarda; premenopozal hızlı büyüme ile sarkom arasında bir ilişki olmadığı, hızlı büyümenin gebelik ve yüksek doz östrojen içeren doğum kontrol hapları ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte postmenopozal olgularda hızlı büyüme maligniteyle ilişkilidir. Bu malignite uterin leiomyomanın sarkomatöz değişikliğinden olabileceği gibi; uterin büyümeye neden olan endometrium karsinomu veya sarkomu nedeniyle ya da östrojen salgılayan over tümörleri nedeniyle de olabilir. Her olguda malignite olmasa da, tüm postmenopozal olgularda maligniteyi düşünüp operasyondan önce dilatasyon ve küretaj yapılmalıdır (12). Hızlı büyüme gösteren uterus leiomyomatozusu tarif etmek zordur. Hızlı büyüme; bir yıl veya daha az sürede, 6 ve daha fazla gestasyonel hafta büyüklüğünde büyüme olarak tariff edilmiştir (48). Bu saptama premenopozal olgulara uygulanmasına rağmen, postmenopozal olgularda bu büyüme beklenmez. Burada önemli olan periyodik olarak uterus boyutlarının takip edilmesidir. Uterusun gestasyonel hafta olarak ölçümü yaygın kullanılmasına rağmen, spesifik olarak sonografiyle leiomyoma boyutunu ve uterin boyutların santimetre cinsinden ölçümü veya uterin ağırlığın tespiti uterin büyümenin saptanmasında daha değerlidir. Hem premenopozal hem de postmenopozal dönemde ultrasonografinin kullanılması uterin büyümenin değerlendirilmesinde oldukça objektiftir (12,50).

Spontan Abortus ve Gebeliğe Bağlı Diğer Problemler:

Uterin leiomyoma, spontan abortus riskini önemli derecede arttırmaktadır. Buttram ve Reiter'in yaptıkları bir çalışmada; uterin leiomyomalı olgularda abortus oranı %41 iken, myomektomiden sonra bu oran %19'a düşmüştür (48). Uterin leiomyomatozusta spontan abortus nedenlerini

açıklamaya yönelik değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar; uterin kan akımında bozukluk, endometrium kan akımında değişiklikler, uterin irritabilite, gebelik boyunca leiomyomanın dejenerasyonu veya hızlı büyümesi, büyüyen plasenta ve fetusun büyümüş uterin kaviteye uyumunda zorluk, kötü endometrial gelişmenin uygun implantasyona ve plasental büyümeye engel olmasıdır. Submukoz leiomyomanın üzerindeki ince ve kötü vaskularizasyonu olan endometriumda implantasyon yetersizdir. Böyle bir ortamda plasenta ve embriyonun uygun büyümesi ve gelişmesi imkansızdır. Uterin leiomyoma erken doğum, ölü doğum ve interstisyel gebelik ile ilişkilidir. Eğer leiomyoma plasental alanın yakınlarını dolduruyorsa, bu tür olgularda gebeliğe bağlı komplikasyon insidansının arttığı gözlenir. Bu komplikasyonlar başlıca; kanama komplikasyonları, ağrı, erken doğum ve postpartum hemorajiyi içerir (58). Uterin leiomyomalı olgularda abortus, erken doğum tehditi, ablasyo plasenta ve pelvik ağrı gibi komplikasyonlar istatistiksel olarak önemli ölçüde artmıştır. Plasenta dekolmanı, leiomyoma hacminin 200 cm³ ve daha üzerinde olan kadınlarda ve submukozal lokalizasyonda daha sık gözlenir (59). Bazen gebelik myometriumda hipertrofi oluşturduğu gibi, leiomyomada da önemli ölçüde büyümeye neden olabilir. Gebelik boyunca leiomyomanın kırmızı ya da karneöz dejenerasyonu; ağrı, tümör üzerinde hassasiyet, hafif ateş ve lökositoz nedeni olabilir. Bu durumda olguya analjezik tedavi ve yatak istirahati önerilir. Eğer prematür uterin kontraksiyonlar görülürse, olguya tokolitik tedavi başlanmalıdır. Ağrı genellikle birkaç gün içerisinde azalır. Operasyon eğer başka bir akut durum (appendisit, ablasyo plasenta, over kist torsiyonu vs.) yoksa önerilmemektedir. Doğumdan sonraki üçüncü gebelik ayında uterin leiomyomalar involusiyona uğrayarak, gebelikten önceki boyutlarına geri dönerler (12). Saplı subseroz leiomyomaların torsiyonu sonucu infarktüs gelişimi gebelikte oldukça sıktır. Leiomyoma pelviste obstruksiyona neden olarak, prezentasyon anomalilerine yol açabilir. Uterin alt segmente yerleşmiş submukoz leiomyomalar plasentayı tutarak, plasantanın elle çıkartılmasını gerektirebilir. Ayrıca submukoz leiomyomalarda ciddi postpartum hemoraji görülebilir ve hemoraji kontrolü için histerektomi gerekebilir. Uterin leiomyomatozuslu pek çok hasta komplikasyon olmadan gebeliğini terme kadar taşımakta zorluk çekmezler.

İnfertilite:

Uterin leiomyomalarda infertilite birkaç faktöre bağlıdır. Bu tür olgularda anovulatuvar siklus sıklıkla gözlenmektedir (60). Uterin kavite içerisinde yüzey alanının artması ve distorsiyon,

endoservikal kanal veya fallopian tüplerin interstisyel kısmının kapanması ya da prostaglandinlerin neden olduğu uterin kontraksiyonlar sperm transportunu bozabilir. Endometrial değişiklikler (atrofi, ülserasyon, fokal hiperplazi ve polipler), vasküler değişiklikler (venöz konjesyon, venül ektazisi, kan akımının bozulması) ve uterin kavitedeki değişiklikler infertiliteye neden olabilir. İnfertil, uterin leiomyoması olan olgularda cerrahi yaklaşımı belirleyen leiomyomanın yeri ve büyüklüğüdür. Sıklıkla küçük subseroz leiomyomalar infertiliteye neden olmaz. İntramural veya submukoz leiomyoma varlığı ve önemli büyüklüklerde olması infertilite nedeni olabilir; myomektomi önerilebilir. Akılda tutulması gereken önemli bir konu, myomektomi sonucu gelişecek adezyonların da infertiliteye neden olabileceğidir. Bu nedenle myomektomi, infertilite nedeni olarak kuvvetle düşünülüyorsa, spontan abortuslara ve erken doğumlara neden olmuş olgular gibi seçilmiş olgulara yapılmalıdır (61).

Pritts ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları ve 18 çalışmayı kapsayan bir sistematik review sonucuna göre tüm yerleşimli myomlarda klinik gebelik ve implantasyon oranları, Kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (62). Endometriyal kavitede distorsiyon yapmayan ve 5 cm'den küçük myomların IVF sonuçlarına etkisinin olmadığı bildirilmiştir (63,64). Geniş kapsamlı prospektif kontrollü yapılan bir çalışmada ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında endometriyal kaviteyi etkilemeyen 4 cm'den küçük intramural myomu olan kadınlarda gebelik oranlarında anlamlı azalma tespit edildiği bildirilmiştir (65).

Diğer Semptom ve Bulgular:

Sık rastlanmayan çeşitli problemler uterin leiomyomalarla birlikte olabilir ve tedavi gerektirebilir. Uterin leiomyomalar uterin inversiyon ve assite neden olabilirler. Subserözal leiomyomaların serözal yüzeylerindeki genişlemiş venlerinin rüptürüne bağlı, ani intraperitoneal hemoraji görülebilir. Uterin leiomyomalarda kronik kan kaybına bağlı sıklıkla demir eksikliği görülmesine rağmen, bazen polisitemi de görülebilir. Polisiteminin etiyolojik nedenleri tümör içerisinde arterio-venöz şantlar ve ekstrameduller hematopoez adalarıdır. Ayrıca tümör üretere bası yaparak renal parankimal basınca neden olursa eritropoezi uyarabilir. Bir başka neden, uterin leiomyomaların eritropoietin aktivitesinin olmasıdır.

Tanı:

Genellikle leiomyoma tanısı rutin sağlık kontrolu ya da jinekolojik semptomları olan olgulara yapılan bimanuel jinekolojik muayene ile konulur. Bimanuel muayenede uterus tipik olarak büyük ve irregülerdir. Burada önemli olan leiomyomaları over tümörleri gibi diğer pelvik kitlelerden ayırt etmektir. Bu da endovajinal veya abdominal ultrasonografik muayeneye oldukça kolaydır. Çünkü leiomyoma sonografi ile solid görülür ve normal myometriumla benzer akustik impendanstadır. Bilgisayarlı tomografi ve MRI gibi diğer görüntüleme teknikleri seçilmiş olgularda kullanılabilir. Gerçekten büyük leiomyomaları adneksiyal kitlelerden klinik olarak ayırt etmek zordur. Bu tür durumlarda bilgisayarlı tomografi ve MRI gibi diğer görüntüleme teknikleri kitlelerin ayırımında kullanılabilir. Fakat bu görüntüleme yöntemlerinin pahalı ve zaman alan yöntemler olduğu akılda tutulmalıdır. Myometrium ve endometrial kavitenin akustik farklılığından yararlanarak endometrial kaviteye yakın olan leiomyomalar tespit edilebilir. Endometrium ve myometrium arasında uzanan endometrial çizgi endometrial kavitenin değerlendirilmesinde önemli bir belirteçtir. Endovajinal ultrasonografik muayene altında yapılan endometrial kaviteye aralıklı salin infüzyonu (sonohisterografi), submükoz ve intrakaviter leiomyomaların saptanmasında kullanılan metoddur. Bunun dışında hiçbir görüntüleme yöntemi endometrial polipler ile intrakaviter leiomyomaları birbirinden ayıramaz. Ek olarak, radyografik tetkikler tubal patensin değerlendirilmesinde avantaj sağlayabilirler. Tubal patensi olan olgularda ofis histeroskopinin kullanımı gittikçe artmaktadır. Bu teknik endometrial adezyon, uterin septum ve endometrial polip ile leiomyomaların ayırımına direkt izin vermektedir.

Tedavi:

Uterin leiomyomaların %70-80'i asemptomatiktir ve rutin pelvik muayene sırasında tanısı konur (12). Leiomyomaların neden olduğu semptomlar tümörlerin yeri, sayısı ve büyüklüğüne bağlı değişir. Bu semptomlar pelvik ağrı, dismenore, menoraji, artmış abdominal çevre, pelvik basınç (sık idrara çıkma veya kabızlık), fiziksel aktiviteyle veya cinsel ilişki sırasında pelvik ağrıyla içerir. Dismenore ve menoraji birlikteliği diğer semptomlardan daha sıktır. Dismenore veya

menoraji orta şiddetli olduğunda, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve oral kontraseptifler faydalıdır. Çoğu olguda bu medikal tedavi, agresif medikal tedavi veya cerrahi tedavi denenmeden önce endikedir. İnfertilite sorunu olan ve yardımcı üreme teknikleri uygulanacak hastalar hariç, asemptomatik myomu olan hastalara cerrahi uygulamadan izlemek uygun bir yaklaşımdır.

Leiomyoma tarafından oluşturulan dismenore ve menoraji genellikle sekonder başlangıçlıdır ve şiddeti tümör büyümesine paralel olarak artar. Leiomyomaların lokalizasyonu önemlidir. Leiomyomalar endometrial kaviteye ne kadar yakınsa, semptomlar o kadar erken ve şiddetli görülür. İntramural, submukozal ve intrakaviter leiomyomalar, intramural veya subserözal leiomyomalardan daha fazla sıklıkta dismenore ve menorajiye neden olurlar. Özellikle de submukozal veya intrakaviter bir leiomyoma için göreceli olarak daha küçük tümörlerde daha ciddi semptomların varlığı girişimi gerekli kılar. Tipik olarak bir leiomyoma serozal yüzeye ne kadar yakınsa, semptom oluşturmaya için daha fazla büyümesi gerekir. Bazı büyük leiomyomalar abdominal çevreyi büyütmesi dışında semptom vermeyebilir. Çok büyük leiomyomalar asemptomatik kalabilirken, küçük submukozal veya intrakaviter leiomyomalarda kanama ve ağrı şiddetli olabilir. Büyük subseröz veya pediküllü leiomyomalarda idrar kesesine yakınlık nedeniyle en sık semptom sık idrara çıkmaktır. Daha nadir olarak kolonun sakruma doğru sıkıştırılmasıyla oluşan defekasyon zorluğudur. Tümörler büyüdükçe bası semptomlarının şiddeti artmakta, medikal ya da cerrahi girişim gerekmektedir (12,50).

Tedavi için karar vermeden önce hastanın üreme isteğinin olup olmaması ve menopoza ne zaman beklendiği önem taşımaktadır. Çünkü basit histerektomi fertilité isteği olmayan, menopoza yaklaşmamış ve konservatif tedaviyle yanıt alınamamış semptomatik olgular için kesin tedavi şeklidir. Bu aynı zamanda cerrahi ve anestezi risklerinin değerlendirilmesinin yanı sıra kadının bireysel tercihlerinin de değerlendirilmeye alınmasını gerektirir. Açıkça, kadınlar rahimlerinin alınmasını kendi sosyal, kültürel ve dini çevrelerinde değerlendirirler. Reprodüktif kapasiteyi koruma isteği hiç olmasa dahi, genital bir yapının alınmasına herhangi bir sonuç doğurmaz gözüyle bakılmamalıdır. Sonuç olarak birçok kadın uteruslarını üreme isteğinden bağımsız olarak korumak istemektedirler ve bu kadınlara tercihlerine saygılı olunarak tüm tedavi seçenekleri sunulmalıdır. Reprodüktif kapasiteyi koruma isteği varsa, myomektomi ilk tercihtir. Reprodüktif yaşlarda asemptomatik myom nedeniyle uygulanan histerektomiye bağlı mortalite oranı (%0,1 - 1,6), leiomyosarkom nedeniyle cerrahi uygulanarak ölümden kurtalınanlardan daha

fazladır. Ayrıca yapılan çalışmalarda 12 haftadan küçük uteruslar ile daha büyük uteruslar (20 haftaya kadar) için yapılan histerektomi veya myomektomi sonrasında ortaya çıkan komplikasyon oranları birbirine yakın bulunmuştur (66). Semptomatik leiomyoma rekürrens riski yüksek olduğu için myomektomiye daha çok hastalıksız bir dönem sağlayıcı tedavi gözüyle bakılmalı ve kadınlar mümkün olan en kısa sürede üremeye teşebbüs etmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Sonuç olarak, üreme isteği olmayan bir çok kadın uterusu koruyan ve semptomları geriletebilen uterin arter embolizasyonu veya myolizis gibi diğer daha az belirlenmiş tedavi seçeneklerine yönelmektedir (50).

Histerektomiye Alternatif Medikal Tedavi

Uterin leiomyomalarda kalıcı kür ile sonuçlanan etkili medikal tedavi şu an için mevcut değildir. Cerrahi eksizyon, önemli semptomları olan olgularda yaygın kullanılan etkili bir methodur. Medikal tedavi cerrahiye yardımcı ya da geçici olarak cerrahi tedavi yerine kullanılabilir. Medikal tedavi östrojenler, progestinler, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) analogları ve diğer ilaçları içermektedir.

Leiomyomaların Hormonal Olmayan tedavisi:

Mefenamik asit ve traneksamik asit

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçların (mefenamik asit gibi) ve antifibrinolitik ajan traneksamik asitin menorajinin tedavisinde ilk basamak olduğu savunulmaktadır (67). Menstruel kan kaybını traneksamik asit yaklaşık %50, mefenamik asit üçte bir oranında azaltır. Bununla birlikte menstruel krampların azalmasına da yardımcı olur (68,69). Leiomyomalara bağlı menorajinin azalmasında bu tedavi yöntemleri yetersiz kalabilir (12,70).

Oral Hormonal Tedavi:

Uterin leiomyomaların semptomatik tedavisinde oral kontraseptif haplar kullanılmaktadır. Menorajinin tedavisinde 30-35 µgr etinil östradiol içeren oral kontraseptifler kullanılabilir. Düşük doz oral kontraseptifler leiomyoma boyutunda büyümeye neden olmadan, menstrual kan kaybını önemli ölçüde azaltır ve hematokrit değerlerini önemli ölçüde yükseltir (71). Norethisteron ve

duphaston gibi progestinler siklusun sekretuar fazında etkili olmamalarına rağmen, 21 gün sürekli kullanıldıklarında menorajide etkilidirler. Ani kanama, meme hassasiyeti, kilo alımı, libidoda azalma ve depresyon gibi yan etkiler tedavi uyumunu azaltır. Etkilerini endometriumda büyüme ve gelişimi inhibe ederek gösterirler. Böylece kan kaybı önemli derecede azalır (72). Danazol 17 α -etinil testosteronun isoksazol derivativesidir. Günlük 400 mg danazolun uterus boyutlarını azalttığı ve hematokrit düzeylerini arttırdığı bulunmuştur (73). Virilizan ve maskulinizan yan etkileri görülmektedir. Görülen yan etkilerinden dolayı danazol tedavide tercih edilmemektedir (72). Mifepriston (RU486) antiprogestin bir ilaçtır. Tedavide üç ay süreyle kullanılmasının %0-87 oranında leiomyoma volümünü azalttığı gösterilmiştir. Bu direkt antiprogestin etki sonucu oluşur. Bu tedavi sonucunda tüm olgular amenoreiktir. Yan etki orta derecelidir ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olmaz. Leiomyoma volümünde %50 azalmaya neden olan etkili doz 25 mg/gün'dür (74). Yapılan bir çalışmada mifepriston ve GnRH agonisti leuprolid asetatın kombine kullanımının uterin kan akımını azaltarak uterus boyutunu azalttığı bulunmuştur (75). Gestrinon antiöstrojen ve antiprogesteron özellikleri olan sentetik ethinil-nortestosteron türevidir. Bu ilacın 6 ay-1 yıl süreyle kullanımının leiomyomaları gerilettiği görülmüştür. En iyi sonuçlar ilaç intravajinal uygulandığında elde edilmiştir. Orta dereceli androjenik yan etkileri olmasına rağmen iyi tolere edilebilir (74,76).

Gonadotropin releasing Hormon (GnRH) Analogları:

GnRH analogları leiomyomaların tedavisinde pre ve postoperatif kullanılır. GnRH agonistleriyle tedavinin amacı medikal ooforektomi ve medikal menopozdur. Hipogonadotropik duruma bağlı olarak sıcak basması, uykusuzluk, baş ağrısı, vajinal kuruluk, artralji, miyalji ve emosyonel bozukluklar gibi semptomlar sıktır. Bu yan etkiler tedavi kesilmesini takiben 3-6 ay arasında kendini sınırlar ve azalır (71). GnRH agonistleriyle 6 aylık tedavide trabekuler kemik dansitesi ayda %1 azalır. Bu azalma kalıcı olabileceği gibi, bazen geri dönüşümlü olabilir (77). GnRH agonistlerinin 3-6 aylık kullanımını takiben uterus ve leiomyoma volümü %40-50 oranında azalmaktadır. Bu etki tedavinin 3'üncü ayında görülür. Myomektomi öncesi anemik hastalara demir ile birlikte verildiğinde hemoglobin ve hematocrit değerlerini artırır (66). Uterus volümündeki azalmayı önceden tahmin eden hiçbir faktör yoktur. Vucüt ağırlığı, tedavi öncesi uterin volüm, yaş, boy ve serum östrojen konsantrasyonu tedaviyi olumsuz etkiler. GnRH agonistleri sıklıkla tümör içerisinde vaskülarizasyon ve hücre boyutunu azaltarak etkilerini

gösterirler. GnRH agonisti leuprolid asetat depo ile tedavi edilen kadınların leiomyomalarında biyokimyasal değişiklikler oluşmaktadır. Kollajenin içerdiği aminoasit konsantrasyonu tedavi edilen olgularda, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksektir. GnRH agonist tedaviyle azalan uterus leiomyoma volümünün, leiomyomadaki hücre sayısının ya da volümündeki azalmadan çok, ekstraselluler matriksin etkilenmesi sonucu olduğu savunulmaktadır (78). Pek çok çalışma GnRH analoglarının endometrial, myometrial hücrelere direkt etkiyle hücre büyümesini, hücre büyüme siklusunu, apoptozu, büyüme faktörlerinin salınımını, proteaz ve proteaz inhibitörlerinin salınımını etkilediğini göstermiştir. Bu değişiklikler GnRH reseptör aktive eden sinyal transdüksiyonuyla oluşur (79,80,81,82).

Kabergolin, GnRH sekresyonunu inhibe eder. GnRH agonisti ile karşılaştırmalı bir çalışmada her iki grupta myom büyüklüğünde anlamlı azalma bulunmuş ama kabergolin grubunda daha az yan etki tespit edilmiştir (83). Aromataz inhibitörleri myomların volümünün azaltılmasında en az GnRH agonistleri kadar etkilidir ve yan etki daha azdır (84). GnRH agonistlerinin cerrahi tedavi öncesi kullanımı, ameliyat süresinde kısaltmaya, kan kaybında, vertikal insizyonda ve hastanede kalış süresinde azalmaya neden olur. Fakat GnRH agonistleri leiomyomalarda yumuşamaya neden olarak enükleasyonu zorlaştırabilir. Bu tablo laparoskopik myomektomide operasyon süresini uzatabilir (85). Rutin kullanımda pahalı olması ve yan etkilerinin varlığı nedeniyle seçilmiş olgulara uygulanmalıdır (86,87). Ayrıca tedaviyi takiben leiomyoma boyutunun tekrar büyüyeceği, uterusun tedavi öncesi boyutlara ulaşabileceği ve leiomyomaya bağlı semptomların geri dönebileceği akılda tutulmalıdır (88,89).

Levonorgestrel Salgılayan İntrauterin Araç (LNG-IUD):

Levonorgestrel salgılayan intrauterin araç (LNG-IUD) menstruel kan kaybını etkili bir şekilde azaltarak cerrahi tedaviye alternatif olarak kullanılabilir (67). Silindir şeklindeki rezervuar, levonorgestrel (LNG) ve silastik (Medikal Grade Elastomer, Dow Corning Corporation, Medikal Product Division Midland, Michigan, USA) içerir. Bu karışımının %50'si steroiddir. Silastik membran bunu çevreler ve günlük 20 µgr levonorgestrel salınımını düzenler. Aracın tavsiye edilen kullanım süresi 5 yıldır. LNG-IUD diğer intrauterin sistemlerle karşılaştırıldığında, kanama miktarını ve süresini önemli ölçüde azaltır. Endometrium üzerine etkisini proliferasyonu azaltarak ve apoptozu arttırarak gösterir (90,91). Alet çıkartıldıktan 2-6 ay sonra yapılan endometrial örneklemelerde bu bulguların tamamen düzeldiği görülmüştür.

Leiomyomalarda Cerrahi Tedavi:

Semptomatik leiomyomaların asıl tedavisi cerrahidir. Kadının çocuk isteğine bağılı olarak ya histerektomi ya da myomektomidir. Tüm cerrahi prosedürlerde olduğu gibi, cerrahi tedavi uygulama kararı kişisel risk-yarar değeriendirilmesi temeline dayanmalı, asıl göz önünde bulundurulması gereken de gelecekteki fertilite isteği olmalıdır (50). Leiomyomaların tedavisinde kullanılan yöntemler şunlardır:

→ Abdominal yaklaşım:

- Supraservikal histerektomi
- Total abdominal histerektomi
- Myomektomi

→ Vajinal yaklaşım:

- Total vajinal histerektomi
- Myomektomi

→ Endoskopik teknikler:

- Laparoskopik supraservikal histerektomi
- Laparoskopi eşliğinde total histerektomi
- Myomektomi

Myomektomi leiomyoma tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir tekniktir. Çoklu insizyon olmasına rağmen, myomektomi sonrası gebeliklerde uterin fonksiyonlar korunmuştur. Gebelik sırasında rüptür oranı %1 olarak yayınlanmıştır (92). Yöntemin başarısı preoperative uterus büyüklüğüne, leiomyomaların sayısına, leiomyomaların inkomplet çıkartılmasına ve submukoz leiomyomaların myometriuma uzanmasına bağılı olarak değışir (93, 94).

Myomektominin riskleri (özellikle intramural ve subseröz myomlar);

- Morbidite
- Enfeksiyon
- Operasyon sırasında organ yaralanması
- Kan ve kan ürünleri transfüzyon riski
- Postoperatif yapışıklık oluşum riski
- Gebelikte uterin rüptür riski
- Sezaryen doğum oranlarında artış

Myomektomiden sonra oluşan adhezyon insidansı; uterus ön duvarına yapılan insizyonlarda %55, uterus arka duvarına yapılan insizyonlarda ise %94 oranında görülür ve daha yoğun olma eğilimindedir (95). Laparoskopik yöntemin avantajlarına rağmen ‘myometriyumun tam olarak onarılamaması ve kanama kontrolü için kullanılan koterin iyileşmeyi bozabileceği’ ve sonuç olarak gebelik sırasında ortaya çıkabilecek uterin rüptür riski vardır ancak oldukça nadir görülür. Çok merkezli yapılan bir çalışmada uterin rüptürün yalnızca %0,26 olduğu görülmüştür (96). Diğer bir cerrahi yöntem ise laparoskopi ile uterin arterlerin bilateral bağlanmasıdır. Yapılan bir çalışmada menorajisi olan kadınların %93’ünde iyileşme, myom büyüklüğünde ise %57 küçülme olduğu bulunmuştur (97). Laparoskopi ile daha az postoperative ağrı, daha az hastanede kalış süresi ve daha hızlı iyileşme süreci vardır. Histerektomi, leiomyomalarda kullanılan en iyi tedavi yöntemi olmasına rağmen, oluşan anksiyete ve depresyon kadınların hayat kalitesini azaltabilir. Bu nedenle seçilecek tedavi yönteminde hasta uyumu çok önemlidir (94).

Uterin Arter Embolizasyonu (UAE):

Yapılan küçük çaplı çalışmalarda vakaların yaklaşık %90’ında uterus ve myomların boyutlarında %40-50 oranında küçülme tespit edilmiştir. Ayrıca tedavi edilen kadınların %80 kadarında kanama ve ağrı azalma olduğu saptanmıştır. En önemli avantajı deneyimli ellerde anestezi ve cerrahi gerektirmeden kısa sürede yapılabilir olmasıdır. Ancak nonpürülan vaginal akıntı, histerektomi gerektirebilen enfeksiyon komplikasyonu, leiomyosarkom tanısının gecikmesi, pelvik ağrı, myomun transservikal atılması, over rezervinin azalması veya (özellikle yaşlı kadınlarda) prematür ovaryen yetmezlik gelişmesi gibi dezavantajları vardır. Cerrahinin mümkün olmadığı vakalarda önerilebilir (66).

II- PELVİK SİNİR ANATOMİSİ:

Pelvis otonom ve somatik sinir sistemleri tarafından innerve edilir.

a) Somatik innervasyon;

Medulla spinalisten çıkan spinal sinirlerin ön dalları omurganın yan taraflarında pleksuslar oluşturarak ekstremitelerin ve gövdenin ön ve dış kısımlarının motor ve duyu innervasyonunu yaparlar. Plexus lumbosacralis, lumbal, sakral ve koksigeal spinal sinirlerin ön dallarından oluşur ve alt abdominal kaslar, pelvik ve ürogenital diyafram, perine, kalça, alt ekstremit için motor ve duyu innervasyonu sağlar. Bu pleksusun dalları; N. iliohypogastricus (L1,T12), N. ilioinguinalis (L1), N. genitofemoralis (L1-2), N. cutaneus femoris lateralis (L2-3), N. obturatorius (L2-3-4), N. obturatorius accessorius (L3-4), N. femoralis (L2-3-4), N. mm. quadrati femoris (L4-5, S1), N. mm. obturatorii interni (L5, S1-2), N. mm. piriformis (S1-2), N. gluteus superior (L4-5, S1), N. gluteus inferior (L5, S1-2), N. cutaneus femoris posterior (S1-2-3), N. ischiadicus (L4-5, S1-2-3), N. pudendalis (S2-3-4)'tir.

b) Otonomik innervasyon;

Sempatik ve parasempatik olmak üzere iki bölümden oluşan otonom sinir sistemi genital, üriner, gastrointestinal, solunum ve dolaşım sistemini meydana getiren visseral yapıların istem dışı çalışmasını sağlar. Pelviste otonom sinir sistemi iki ana pleksustan oluşur. Bunlar; plexus hypogastricus superior (n. presacralis) ve plexus hypogastricus inferior (plexus pelvici)'dur.

c) Plexus hypogastricus superior;

Parietal peritonun arkasında fascia subserosa içinde bulunur ve 4. lumbar omurdan 1. sacral omura kadar uzanır. 1. sakral omur seviyesinde sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır ve daha aşağıda plexus hypogastricus inferior'un yapısına katılır.

d) Plexus hypogastricus inferior;

N. hypogastricuslar 2., 3., 4. sacral spinal sinirlerden ayrılan nn. splanchnici pelvici (nn. errigentes) denilen parasempatik lifleri de alarak plexus hypogastricus inferior'u oluşturur. Bu plexus kadınlarda, rektum, serviks, arka forniksler ve mesanenin arka yüzü ile komşudur. Bu plexustan ayrılan sekonder dallar pelvis organlarına dağılır. Bunlar kadınlarda; plexus rectalis medius, plexus vesicalis, plexus uterovaginalis (Frankenhauser Ganglionu)'tir. Uterovajinal plexusun dalları ligamentum latum içinden geçerek uterin arter ile beraber uterusu alt ve dış taraflarından girer, uterosakral ligamentin içinde bulunur.

III- SİNİR FİBRİLLERİ VE BELİRTEÇLERİ:

Protein gene product 9.5 (PGP 9.5- unmyelinize ve myelinize sinir lifleri için spesifik belirteç), Neurofilament (NF- myelinize sinir lifleri için spesifik belirteç), substance-P (SP) ve calcitonin gene related peptid (CGRP- duysal sinir lifleri için), vasoaktif intestinal peptid (VIP- duysal A-delta, duysal C ve kolinerjik sinir lifleri için belirteç), nöropeptid-Y (NP-Y – A-delta, duysal C ve adrenerjik sinir lifleri için belirteç) gibi biyolojik nöronal belirteçler spesifik tip sinir liflerini tespit etmek için kullanılmıştır (106,107).

PGP 9.5 (Protein Gene Product 9.5):

‘Gracile axonal dystrophy antibody’ ya da ‘neuron cytoplasmic protein 9.5 antibody’ olarak da bilinir. İnsanda nöroendokrin belirteç olarak kullanılan monoklonal bir antikordur. İnsan dışında fare, sıçan, koyun, tavşan, domuz, Hint domuzu, köpek ve zebra balığı nöron ve nöroendokrin dokularıyla da reaksiyon vermektedir. Merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronal hücreler ve aksonlarını boyamada kullanılır. Periferik dokulardaki küçük sinir fibrilleri, normal pankreas, hipofiz, tiroid ve gastrointestinal sistemdeki nöroendokrin hücreler ve ayrıca onların tümörleri, bu antikorla belirlenebilir. Hücredeki hedefi sitoplazmada ve endoplazmik retikulum membranında bulunan ubiquitin-protein hidrolazdır. Nöronlarda ve nöroendokrin sistem hücrelerinde ve onların tümörlerinden salgılanır. Çok az miktarda overden salgılanır. Parkinson ve Alzheimer hastalığında beyinde miktarı azalmaktadır. Eksi 20 ile eksi 80 santigrat derecede muhafaza edilir. Kısa süreli (1-2 hafta) +4 santigrat derecede saklanabilir (108,109).

NF (Neurofilament):

İnsanda periferik sinirleri ve nöronları belirlemede kullanılan monoklonal bir antikordur. Bazı nöroblastom ve gangliomların belirlenmesinde de kullanılabilir. Hedefi nörofilamanlarda bulunan L, M ve H proteinidir. Genetik bir mutasyon sonucu oluşan, otozomal dominant geçiş gösteren ve periferik sinir sisteminin bir hastalığı olan Charcot-Marie-Tooth hastalığında meydana gelen periferik demyelinize nöropati ve axonal nöropati tanısında NF antikorları kullanılmaktadır. Eksi 20 ile eksi 80 santigrat derecede muhafaza edilir. Kısa süreli (1-2 hafta) +4 santigrat derecede saklanabilir (110,111).

IV- AĞRININ TANIMLANMASI - İLETİMİ - ÖLÇÜMÜ:

Somatik ağrı; cilt, cilt altı dokuları fasya, kas dokularından kaynaklanır ve iyi lokalize edilir. Visseral ağrı, barsak, mesane, rektum, uterus, overler tubalar gibi karın içi organlardan gelen uyarılarla oluşur. Bu ağrılar; içi boş organ disfonksiyonu veya anormal muskuler kontraksiyonu, solid organların kapsüllerinin ani gerilmesi, visserlerdeki hipoksi, nekroz, aljezik madde üretimi (prostoglandin gibi), visseral sinir uçlarının kimyasal irritasyonu, damar ve ligament basısı, inflamasyon gibi olaylar sonucu meydana gelir (98,99). Aslında uterus, tüpler, overler ve barsakların ağrıya yol açacak stimulusların çoğuna duyarsız olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla termal, kimyasal ve taktıl duyuların bu organlardan kaynaklanan ağrıya neden olması beklenmez. Nörofizyoloji'deki bu anomaliyi açıklayan ise, visseral ağrının bir “yansıyan ağrı” olduğu gerçeğidir. Şöyle ki medulla spinalisteki bir segment pelvik bir organa giden otonom lifleri innerve ederken, aynı zamanda somatik sinirlerle de bir dermatomu innerve eder. Patolojik bir olayın gerçekleştiği organdan çıkan otonomik impulslar spinal kordta odak oluşturur ve somatik alandan impulslar alan hücrelerini de uyarır. Bu uyarılar ilgili santral sinir sistemi bölgelerine iletilir ve yansıdığı superfisiyel alanda ağrı olarak algılanır (100). Hastayı hekime getiren nedenlerin başında gelen ve insan yaşamında çok önemli olumsuz etkileri olabilen ağrının ortak bir dille ölçülebilmesi, ağrının kendisi ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ancak subjektif bir deneyim olan ağrının ölçümü oldukça zordur. Bilinen 2 temel ağrı ölçüm skalası vardır.

Bunlar;

a) Kategori Skalaları:

Bu tip skalaların en popülerleri Melzack-Tangerson Ağrı Skalası'dır. Hastadan ağrısının şiddetini tanımlayan en yakın kelimeyi seçmesi istenir ve buna göre 100 üzerinden puanlama yapılır;

- Hafif (20 puan, %20)
- Can sıkıcı (40 puan, %40)
- Rahatsız edici (60 puan, %60)
- Berbat (80 puan, %80)
- Çok şiddetli (100 puan, %100)'dir (101).

b) Sayısal Skalalar (Numeric Rating Scala):

Subjektif ağrı değerlendirmede en sık kullanılan ölçüm skalası “vizuel analog skala (VAS)”dır. Hasta ağrısızlığı “0”, olabilecek en şiddetli ağrıyı “10” puan olmak üzere, ağrısına 0-10 arasında bir puan verir (102).

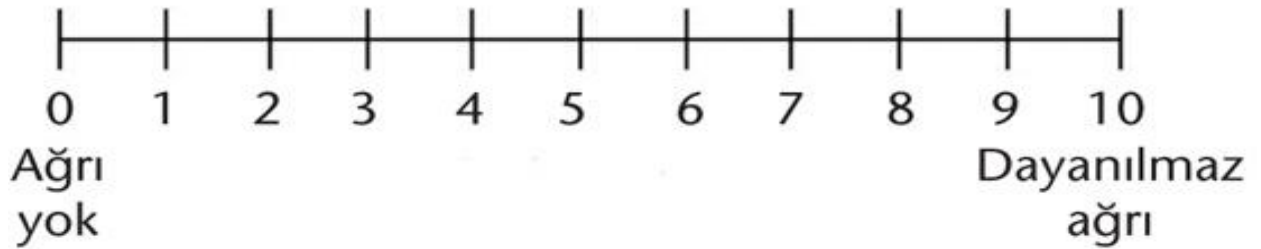
Testin amacı ve uygulanması:

Visual Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir. Uzunluk milimetre ya da santimetre cinsinden belirtilir (103,104,105).

Geçerlilik:

Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Genellikle yatay çizgi kullanılır. Testin kısa süre aralıkları ile tekrarı sonrası verilen cevaplarda anlamlı fark bulunmamıştır. Test çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüş bir testtir. Güvenlidir, kolay uygulanabilir (103,104,105).

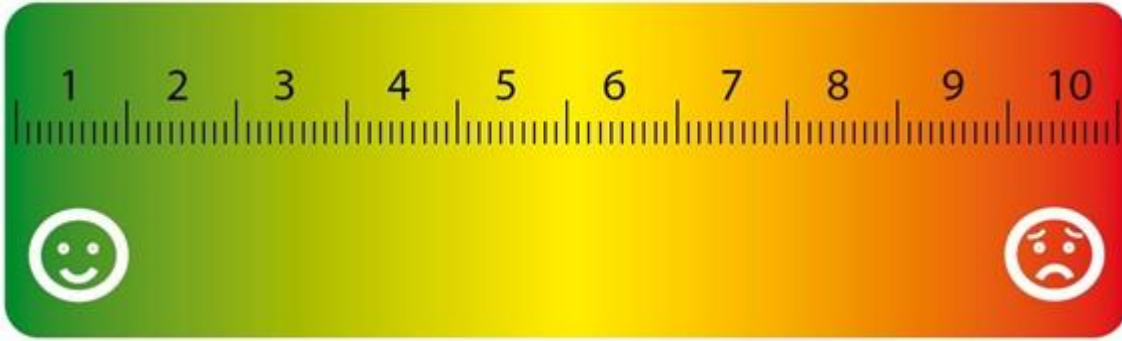
Hastanın VAS skorunu değerlendirmek için değişik şekiller mevcuttur (şekil 2,3,4). Ayrıca yine VAS skorunu değerlendirmek için bir cetvel de mevcuttur (Resim-4).



ŞEKİL 2: Vizuel analog skala (VAS)



ŞEKİL 3: Çocuklar için vizuel analog skala



ŞEKİL 4: Renkli vizuel analog skala



RESİM 4: Ağrı değerlendirme cetveli

MATERYAL VE METOD:

Çalışmamız, Mart 2014 ile Ocak 2015 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Patoloji Kliniği'nde yapılmıştır. Hastanemiz bilimsel araştırma değerlendirme kurulundan 89513307/1009/351 numara ile etik kurul onayı alınmıştır. Myom sebebiyle histerektomi kararı verilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Literatürde ağrılı ve ağrısız myomu olan iki hasta grubunda endometrial sinir lifi varlığını karşılaştıran ilk ve tek çalışma (11) olan Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında myomu olan 37 hasta çalışmaya dahil edilmiş, ağrısı olan 13 myomlu hastanın %69'unda PGP 9.5 ve NF boyamaları ile sinir lifi varlığı gösterilmişken ağrısı olmayan 24 myomlu hastanın hiçbirinde (%0) sinir lifi gösterilememiştir. Biz de bu çalışmayı baz alarak örneklem büyüklüğünü (sample size) MedCalc Version 14.12.0 istatistik programıyla hesapladık. İki grup arasında %69 farkı gösterebilmek için 0.05 alfa hatası ve %95 güce (power) ulaşmak için her gruba 12 hasta alınması gerektiği hesaplanmıştır.

Çalışmamıza kliniğimizde myom sebebiyle operasyon önerilen ve histerektomi planlanan hastalar prospektif olarak dahil edilmiştir. Çalışma kriterlerine uygun olan hastalara operasyon öncesi ağrılarını skorlamak için 'görsel ağrı skalası'(VAS) uygulanarak VAS skoru belirlenmiş ve kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için hastaların adı, soyadı, gravida, parite ve doğum şekli, yaşı, menopozal durumu, myom boyutu, myom yerleşimi, varsa sistemik hastalığı, cerrahi endikasyonu, VAS skoru, ağrı süresi, analjezik ihtiyacı, dismenoresi olup olmadığı yazılan bir çalışma formu doldurulmuştur (ek-1).

Pelvik ağrı şikayeti olan (visuel analog skala $VAS \geq 5$) 12 hasta ağrılı myom grubuna (Grup 1), pelvik ağrı şikayeti olmayan ($VAS < 5$) 12 hasta ağrısız myom grubuna (Grup 2) prospektif olarak dahil edilmiştir.

Çalışmaya pelvik ağrı sebebi olabilecek pelvik organik patolojisi (adneksial kitle, endometrioma, endometriozis vb.) olan, ağrı algısını değiştirebilecek hastalığı (diabetes mellitus gibi) olan, nörolojik ya da psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalar ile sinir lifi miktarının etkilenebileceği son 6 ay içerisinde hormonal tedavi alan hastalar dahil edilmemiştir.

Hastaların operasyonları sonrası çıkarılan histerektomi piyesi formol içerisinde konularak patoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır. Uterin piyesin endometriyum, myometrium ve myom dokusundan kesitler alınmış ve sinir lifi miktarı tayini için Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) ve Neurofilament (NF) ile usulüne uygun şekilde boyanmıştır.

Boyama metodu:

Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler alındı ve 60 santigrat derecelik etüvde deparafinize edilmiştir. Bu aşamadan sonraki işlemler doku mikroyarray (TMA) (Leica Band Max, Germany) tekniğiyle yapılmıştır. Endojen peroksidazı bloke etmek için %0,5'lik hidrojen peroksitte 15 dakika bekletilmiştir. Kesitler rabbit polyclonal Anti-PGP 9.5 (CELL MARQUE, Code CMC 31811021, 1/200 dilüsyon, USA); Anti-neurofilament (2F11) mouse monoclonal antibody (CELL MARQUE, Code CMC 30221021, 1/200 dilüsyon, USA) ile 30 dakika inkübe edilmiştir. Sırasıyla 10'ar dakika post primer antikor, polimer antikor ve diaminobenzidin (DAB) karışımları (Leica; LOT 29306) uygulanmıştır. Mayer Hematoksilen ile kontrast boyama yapılmış ve kapama maddesi ile lamalar kapatılmıştır.

Daha sonra iki grup, sinir lifi varlığı ve miktarı açısından Olympus BX53 marka mikroskopla değerlendirilmiştir.

İstatiksel yöntem:

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile kontrol edilmiştir. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve mann-whitney u test kullanılmıştır. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR:

Mart 2014 ile Ocak 2015 tarihleri arasında Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde myom sebebiyle histerektomi yapılacak olan hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Oniki hasta pelvik ağrısı olan gruba ($VAS \geq 5$) (grup-1), 12 hasta pelvik ağrısı olmayan gruba ($VAS < 5$) (grup 2) dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 48.70 ± 5.30 , median gravida 4 (1-7), median parite 3 (1-7), median abort 0 (0-3) olarak bulunmuştur.

Ortalama myom boyutu 9.40 ± 4.90 cm, ağrı süresi 11.60 ± 17.70 ay ve VAS skoru 5 (0-8) idi. Hastaların %75'i premenopozal, %25'i postmenopozaldı. Myom yerleşimlerinin %92'si intramural, %8'i submukozaldı.

Hastaların %21'inde dışlama kriterlerinden olan diabetes mellitus hariç sistemik hastalık (hipertansiyon) mevcuttu. Histerektomi endikasyonu hastaların 11'inde (%46) 5 cm üzeri myom, 6'sında (%25) medikal tedaviye dirençli anormal uterin kanama, 1'inde (%4) hızlı büyüyen myom ve 6'sında (%25) diğer sebeplerdir (pelvik ağrı, postmenopozal kanama).

Hastaların %67'sinin analjezik ilaç ihtiyacı vardı ve premenopozal hastaların %67'sinde dismenore mevcuttu (Tablo-2).

Grup 1 ve grup 2 arasında hastaların yaşı, gravida sayısı, parite sayısı, abort sayısı, myom boyutu anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Grup 1'de ağrı süresi grup 2'ye göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Her iki grup arasında menapozal durum dağılımı, myom yerleşiminin dağılımı, sistemik hastalık oranı, dismenore görülme oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Grup 1'de analjezik ihtiyacı olan hasta oranı ve ağrı süreleri grup 2'ye oranla anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo-3).

TABLO-2: Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş		41,0 - 62,0	48,0	48,7 ± 5,3
Gravida		1,0 - 7,0	4,0	3,8 ± 1,5
Parite		1,0 - 7,0	3,0	3,3 ± 1,5
Abort		0,0 - 3,0	0,0	0,6 ± 0,9
Boyut		3,0 - 20,0	8,5	9,4 ± 4,9
Ağrı Süresi (ay)		0,0 - 72,0	4,5	11,6 ± 17,7
VAS		0,0 - 8,0	5,0	4,0 ± 3,0
Menopozal Durum	Premenopozal			18 75%
	Menopozal			6 25%
Yerleşim	Submukozal			2 8%
	Intramural			22 92%
Sistemik Hastalık	Yok			19 79%
	Var			5 21%
Cerrahi Endikasyon	5 Cm Üzeri Myom			11 46%
	Medikal Tedaviye			6 25%
	Dirençli AUK			
	Hızlı Büyüyen			1 4%
	Diğer			6 25%
Analjezik İhtiyacı	Yok			8 33%
	Var			16 67%
Dismenore	Yok			6 33%
	Var			12 67%

TABLO-3: İki hasta grubunun karşılaştırılması

		Grup-1 (5 ≤ VAS)				Grup-2 (5 > VAS)				p
		Ort.±s.s./n-		Med(Mn-Mx)		Ort.±s.s./n-		Med(Mn-Mx)		
Yaş		48,3 ± 6,6		47 41 62		49,2 ± 3,9		49 41 - 55		0,682
Gravida		3,7 ± 1,6		4 1 7		4,0 ± 1,5		4 2 - 6		0,596
Parite		3,2 ± 1,6		3 1 7		3,3 ± 1,4		3 2 - 6		0,741
Abort		0,5 ± 0,9		0 0 3		0,7 ± 1,0		0 0 - 3		0,639
Boyut		10,7 ± 6,0		10 3 20		8,2 ± 3,2		8 3 - 13		0,487
Ağrı Süresi (ay)		19,0 ± 21,9		12 2 72		4,2 ± 7,3		0 0 - 24		0,006
VAS		6,7 ± 0,8		7 6 8		1,3 ± 1,7		0 0 - 4		
Menopozal Durum	Premenopozal	9	75%			9	75%			1
	Menopozal	3	25%			3	25%			
Yerleşim	Submukozal	1	8%			1	8%			1
	İntramural	11	92%			11	92%			
Sistemik Hastalık	Yok	10	83%			9	75%			0,615
	Var	2	17%			3	25%			
Cerrahi Endikasyon	5 Cm Üzeri Myom	4	33%			7	58%			
	M.T. Dirençli AUK	3	25%			3	25%			
	Hızlı Büyüyen	1	8%			0	0%			
	Diğer	4	33%			2	17%			
Analjezik İhtiyacı	Yok	0	0%			8	67%			0,001
	Var	12	100%			4	33%			
Dismenore	Yok	4	33%			8	67%			0,102
	Var	8	67%			4	33%			

Mann-Whitney U test / Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test (Fischer test)

PGP 9.5 immuno-histokimyasal boyama ile hiçbir hastada endometriumda sinir lifi tespit edilememiştir (Tablo-4).

PGP 9.5 immuno-histokimyasal boyama ile 24 hastanın 17'sinde (%71) myometriumda sinir lifi gösterilmiştir. PGP 9.5 ile boyanan sinir lifi lokalizasyonu açısından bu hastaların 5'inde (%21) sinir liflerinin endometriumun bazal tabakasına uzaklığı 1,5 mm'den daha az, 12'sinde (%50) ise 1,5 mm'den daha fazlaydı (Resim-8 ve 10). PGP ile myometriumda boyanan sinir lifi yoğunluğu açısından, sinir lifi tespit edilen 17 hastanın 12'sinde (%50) sinir lifleri seyrek olarak dağılmıştı, 5'inde (%21) ise orta yoğunlukta idi. PGP ile myometriumda boyanan sinir lifi çapı açısından,

sinir lifi tespit edilen 17 hastanın 2'sinde (%8) sinir lifleri ince, 6'sında (%25) kalın, 9'unda (%38) ise hem kalın hem de ince sinir lifleri bulunmaktaydı (Tablo-4).

PGP 9.5 immuno-histokimyasal boyama ile 24 hastanın 4'ünde (%17) myom dokusu içinde sinir lifi tespit edilmiştir (Resim-9). PGP ile boyanan sinir lifi yoğunluğu ve çapı açısından boyanan sinir lifleri 3 hastada seyrek, 1 hastada orta yoğunlukta idi, 1'inde ince lifler, 3'ünde kalın lifler vardı (Tablo-4).

NF immuno-histokimyasal boyama ile hiçbir hastada endometriumda sinir lifi tespit edilememiştir (Tablo-4).

NF immuno-histokimyasal boyama ile 24 hastanın 18'inde (%75) myometriumda sinir lifi gösterilmiştir. NF ile boyanan sinir lifi lokalizasyonu açısından bu hastaların 8'inde (%33) sinir liflerinin endometriumun bazal tabakasına uzaklığı 1,5 mm'den daha az, 10'unda (%42) ise 1,5 mm'den daha fazlaydı (Resim-5 ve 7). NF ile myometriumda boyanan sinir lifi yoğunluğu açısından, sinir lifi tespit edilen 18 hastanın 10'unda (%42) sinir lifleri seyrek olarak dağılmıştı, 7'sinde (%29) orta yoğunlukta, 1'inde (%4) ise yaygın idi. NF ile myometriumda boyanan sinir lifi çapı açısından, sinir lifi tespit edilen 18 hastanın 1'inde (%4) sinir lifleri ince, 9'unda (%38) kalın, 8'inde (%33) ise hem kalın hem de ince sinir lifleri bulunmaktaydı (Tablo-4).

NF immuno-histokimyasal boyama ile 24 hastanın 5'inde (%21) myom dokusu içinde sinir lifi tespit edilmiştir (Resim-6). NF ile boyanan sinir lifi yoğunluğu ve çapı açısından boyanan sinir lifleri 4 hastada seyrek, 1 hastada orta yoğunlukta idi, 2'sinde ince lifler, 3'ünde kalın lifler vardı (Tablo-4).

TABLO-4: Tüm hasta grubunda sinir liflerinin varlığı, yerleşimi, çapı ve yoğunluğunun her iki boya ile gösterilme oranları

		n	%
PGP 9.5 Boyasıyla			
Endometriumda Sinir	Yok	24	100%
Lifi Boyanması	Var	0	0%
Myometrial Sinir Lifi	Lif Var	17	71%
	Lif Yok	7	29%
Sinir Lifinin End. Olan	1,5 Mm Altında	5	21%
Uzaklığı	1,5 Mm Üstünde	12	50%
Myometriumdaki Sinir	Seyrek	12	50%
Lifinin Yoğunluğu	Orta	5	21%
Myometriumdaki Sinir	İnce	2	8%
Lifinin Çapı	Kalın	6	25%
	Her İkisi De	9	38%
Myom Dokusunda Sinir	Yok	20	83%
Lif Boyanması	Var	4	17%
Sinir Lifinin Myomdaki	Seyrek	3	13%
Yoğunluğu	Orta	1	4%
	Sinir Doku Yok	20	83%
Myomdaki Sinir Lifinin	İnce	1	4%
Çapı	Kalın	3	13%
	Sinir Doku Yok	20	83%
NF Boyasıyla			
Endometriumda Sinir	Yok	24	100%
Lifi Boyanması	Var	0	0%
Myometrial Sinir Lifi	Lif Var	18	75%
	Lif Yok	6	25%
Sinir Lifinin End. Olan	1,5 Mm Altında	8	33%
Uzaklığı	1,5 Mm Üstünde	10	42%
Myometriumdaki Sinir	Seyrek	10	42%
Lifinin Yoğunluğu	Orta	7	29%
	Yaygın	1	4%
Myometriumdaki Sinir	İnce	1	4%
Lifinin Çapı	Kalın	9	38%
	Her İkisi De	8	33%
Myom Dokusunda Sinir	Yok	19	79%
Lif Boyanması	Var	5	21%
Sinir Lifinin Myomdaki	Seyrek	4	17%
Yoğunluğu	Orta	1	4%
	Sinir Doku Yok	19	79%
Myomdaki Sinir Lifinin	İnce	2	8%
Çapı	Kalın	3	13%
	Sinir Doku Yok	19	79%

Gruplar arasında PGP 9.5 immuno-histokimyasal boyasıyla boyanan sinir lifi miktarı karşılaştırıldığında endometrial dokuda her iki grupta da hiç boyanma olmadığı için herhangi bir farklılık tespit edilememiştir (Tablo-5).

Gruplar arasında PGP 9.5 immuno-histokimyasal boyasıyla boyanan sinir lifi miktarı karşılaştırıldığında myometrial dokuda grup 1’de 9 hastada (%75), grup 2’de 8 hastada (%67) sinir lifi tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir

(p= 0,653) (Tablo-5).

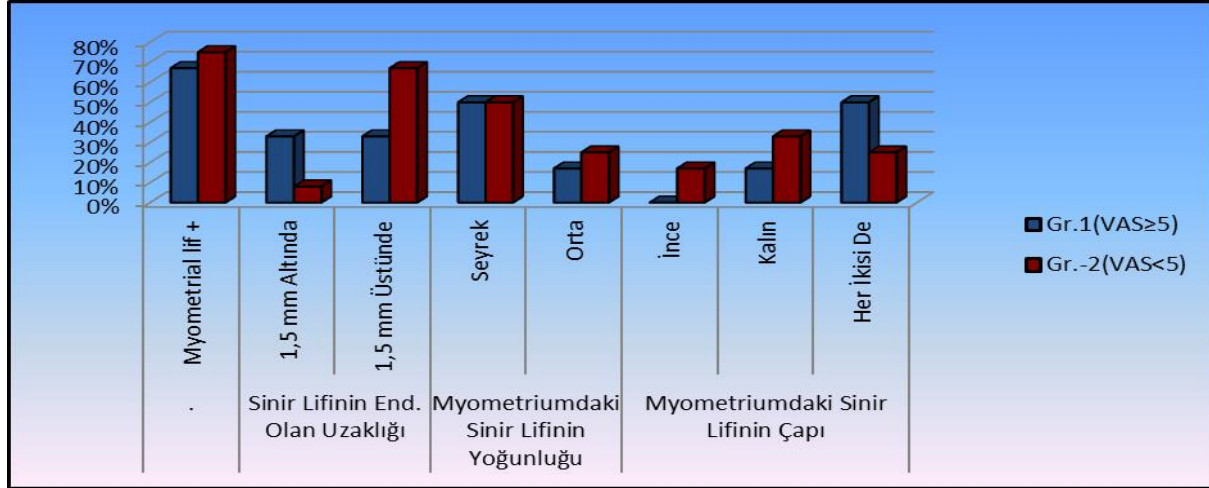
Gruplar arasında PGP 9.5 immuno-histokimyasal boyasıyla boyanan sinir lifi miktarı karşılaştırıldığında myom dokusunda grup 1’de 1 hastada (%8), grup 2’de 3 hastada (%25) sinir lifi tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,273) (Tablo-5).

TABLO-5: Gruplar arasında PGP 9.5 ile endometrial dokuda, myometriumda ve myom dokusundaki sinir liflerinin karşılaştırılması

		Grup-1 (VAS≥5)		Grup-2 (VAS<5)		p
		n	%	n	%	
PGP 9.5 Boyasıyla						
Endometriumda Sinir Yok		12	100%	12	100%	-
Lifi Boyanması Var		0	0%	0	0%	
Myometriumda Sinir Doku Var		8	67%	9	75%	0,653
Doku Doku Yok		4	33%	3	25%	
Sinir Lifinin End. Olan	1,5 Mm Altında	4	33%	1	8%	
Uzaklığı	1,5 Mm Üstünde	4	33%	8	67%	
Myometriumdaki	Seyrek	6	50%	6	50%	
Sinir Lif Yoğ.	Orta	2	17%	3	25%	
Myometriumdaki	İnce	0	0%	2	17%	
Sinir Lifinin Çapı	Kalın	2	17%	4	33%	
	Her İkisi De	6	50%	3	25%	
Myom Dokusunda	Yok	9	75%	11	92%	
Sinir Lif Boyanması	Var	3	25%	1	8%	0,273
Sinir Dokunun	Seyrek	2	17%	1	8%	
Myomdaki Yoğ.	Orta	1	8%	0	0%	
Myomdaki Sinir	İnce	0	0%	1	8%	
Lifinin Çapı	Kalın	3	25%	0	0%	

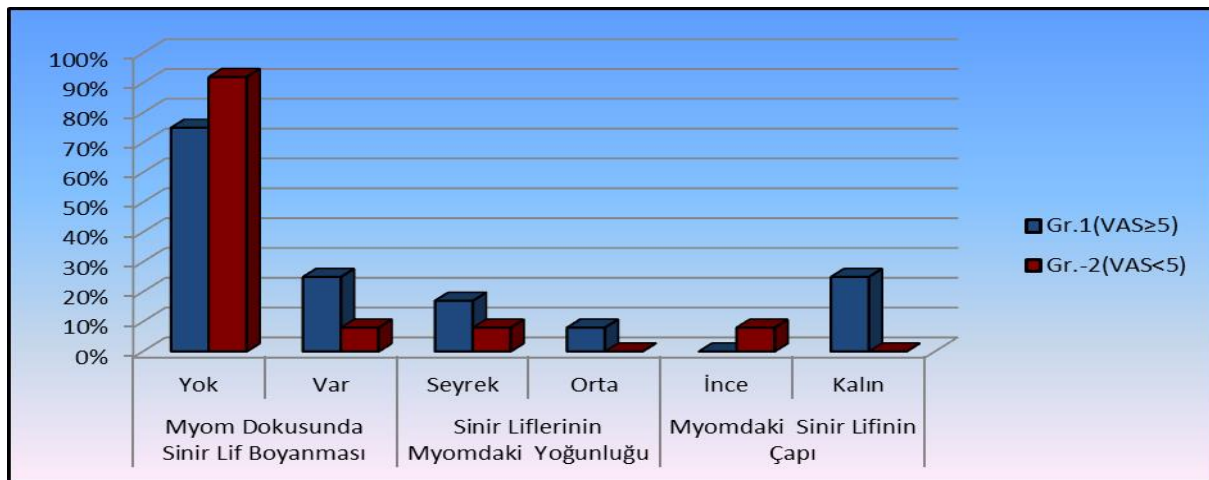
Ki-kare test (Fischer test)

Gruplar arasında PGP 9.5 ile myometriumda tespit edilen sinir lifleri lokalizasyon, yoğunluk, çap açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Grafik-1).



GRAFİK-1: PGP 9.5 ile myometriumda tespit edilen sinir liflerinin lokalizasyon, yoğunluk ve çap açısından gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar arasında PGP 9.5 ile myom dokusunda tespit edilen sinir lifleri lokalizasyon, yoğunluk, çap açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Grafik-2).



GRAFİK-2: PGP 9.5 ile myom dokusunda tespit edilen sinir liflerinin lokalizasyon, yoğunluk ve çap açısından gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar arasında NF immuno-histokimyasal boyasıyla boyanan sinir lifi miktarı karşılaştırıldığında endometrial dokuda her iki grupta da hiç boyanma olmadığı için herhangi bir farklılık tespit edilememiştir (Tablo-6).

Gruplar arasında NF immuno-histokimyasal boyasıyla boyanan sinir lifi miktarı karşılaştırıldığında myometrial dokuda grup 1’de 8 hastada (%67), grup 2’de 10 hastada (%83) sinir lifi tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,346) (Tablo-6).

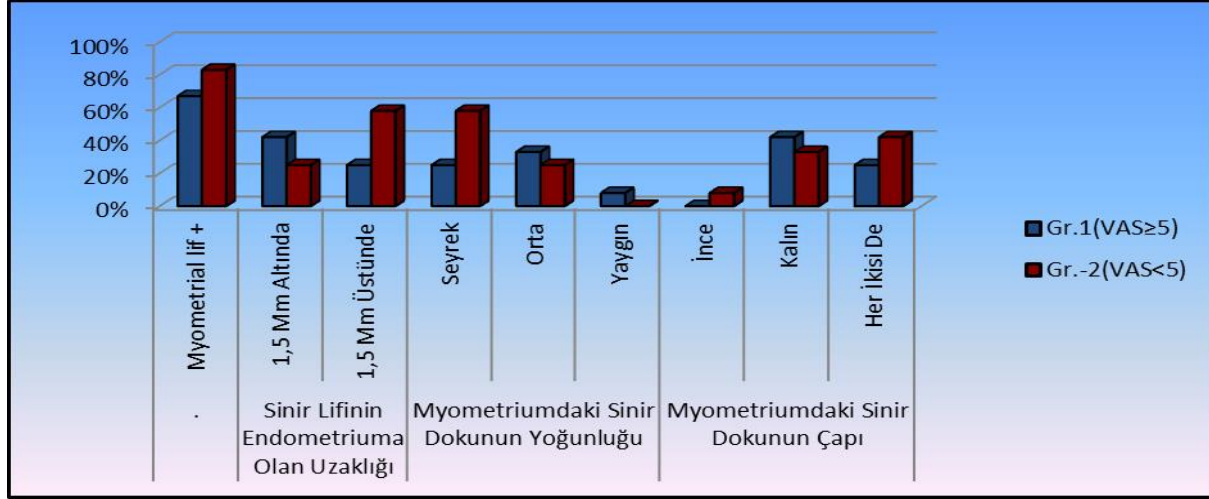
Gruplar arasında NF immuno-histokimyasal boyasıyla boyanan sinir lifi miktarı karşılaştırıldığında myom dokusunda grup 1’de 2 hastada (%17), grup 2’de 3 hastada (%25) sinir lifi tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,615) (Tablo-6).

Tablo-6: Gruplar arasında NF ile endometrial dokuda, myometriumda ve myom dokusundaki sinir liflerinin karşılaştırılması

		Grup-1 (VAS≥5)		Grup-2 (VAS<5)		p
		n	%	n	%	
NF Boyasıyla						
Endometriumda Sinir Yok		12	100%	12	100%	-
Lifi Boyanması	Var	0	0%	0	0%	
Myometriumda Sinir	Doku Var	8	67%	10	83%	0,346
Doku	Doku Yok	4	33%	2	17%	
Sinir Lifinin End.	1,5 Mm Altında	5	42%	3	25%	
Olan Uzaklığı	1,5 Mm Üstünde	3	25%	7	58%	
<i>Myometriumdaki Sinir Lifi Yoğ.</i>	<i>Seyrek</i>	3	25%	7	58%	
	<i>Orta</i>	4	33%	3	25%	
	<i>Yaygın</i>	1	8%	0	0%	
<i>Myometriumdaki Sinir Lifinin Çapı</i>	<i>İnce</i>	0	0%	1	8%	
	<i>Kalın</i>	5	42%	4	33%	
	<i>Her ikisi De</i>	3	25%	5	42%	
Myom Dokusunda Sinir	Yok	10	83%	9	75%	0,615
Lif Boyanması	Var	2	17%	3	25%	
<i>Sinir Lifinin Seyrek</i>		2	17%	2	17%	
<i>Myomdaki Yoğ. Orta</i>		0	0%	1	8%	
<i>Myomdaki Sinir İnce</i>		0	0%	2	17%	
<i>Lifinin Çapı Kalın</i>		2	17%	1	8%	

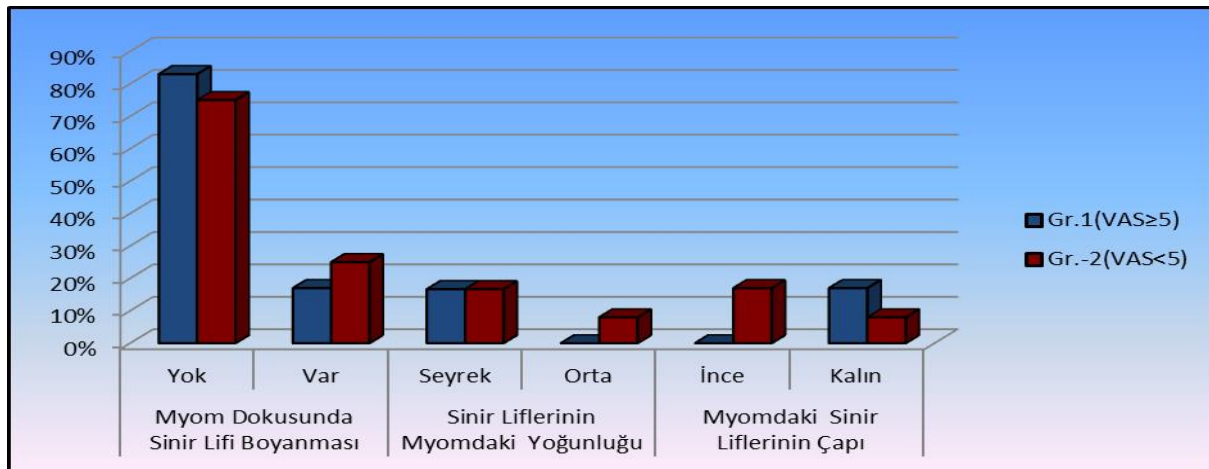
Ki-kare test (Fischer test)

Gruplar arasında NF ile myometriumda tespit edilen sinir lifleri lokalizasyon, yoğunluk, çap açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Grafik-3).



GRAFİK-3: NF ile myometriumda tespit edilen sinir liflerinin lokalizasyon, yoğunluk ve çap açısından gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar arasında NF ile myom dokusunda tespit edilen sinir lifleri lokalizasyon, yoğunluk, çap açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Grafik-4).



GRAFİK-4: NF ile myom dokusunda tespit edilen sinir liflerinin lokalizasyon, yoğunluk ve çap açısından gruplar arası karşılaştırılması

NF ve PGP 9.5 boyanması arasında sinir doku varlığı açısından anlamlı ($p < 0,05$ / Kappa: 0,895 / Uyum %96) uyum mevcuttu (Tablo-7).

Tablo-7: NF ve PGP 9.5 boyalarının sinir lifi gösterme açısından aralarındaki uyumu

Sinir Doku		NF		Kappa	p	Uyum %
		Doku Var	Doku Yok			
PGP 9.5	Doku Var	17	1	0,895	0,000	96%
	Doku Yok	0	6			
Kappa Uyum Testi						

NF ve PGP 9.5 boyanması arasında sinir dokunun endometriuma olan uzaklığı açısından anlamlı ($p < 0,05$ / Kappa: 0,679 / Uyum %79) uyum mevcuttu (Tablo-8).

Tablo-8: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında sinir dokunun endometriuma olan uzaklığı açısından uyumu

Sinir Dokunun End. Olan Uzaklığı		NF			Kappa	p	Uyum %
		1,5 Mm Altında	1,5 Mm Üstünde	Sinir Doku Yok			
PGP 9.5	1,5 Mm Altında	4	1	0	0,679	0,000	79,2%
	1,5 Mm Üstünde	3	9	0			
	Sinir Doku Yok	1	0	6			
Kappa Uyum Testi							

NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myometriumdaki sinir dokunun yoğunluğu açısından anlamlı ($p < 0,05$ / Kappa: 0,620 / Uyum %75) uyum mevcuttu (Tablo-9).

Tablo-9: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myometriumdaki sinir dokunun yoğunluğu açısından uyumu

Myometriumdaki Sinir Dokunun Yoğunluğu		NF				Kappa	p	Uyum %
		Seyrek	Orta	Yaygın	Sinir Doku Yok			
PGP 9.5	Seyrek	8	3	1	0	0,620	0,000	75,0%
	Orta	1	4	0	0			
	Yaygın	0	0	0	0			
	Sinir Doku Yok	1	0	0	6			
Kappa Uyum Testi								

NF ve PGP 9.5 boyanması arasında sinir dokunun myomdaki yoğunluğumyometriumdaki sinir donun çapı açısından anlamlı ($p < 0,05$ / Kappa: 0,4468 / Uyum %62) uyum mevcuttu (Tablo-10).

Tablo-10: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myometriumdaki sinir dokunun çapı açısından uyumu

Myometriumdaki Sinir Dokunun Çapı		NF				Kappa	p	Uyum %
		İnce	Kalın	Her İkisi De	Sinir Doku Yok			
PGP 9.5	İnce	1	0	1	0	0,468	0,000	62,5%
	Kalın	0	4	2	0			
	Her İkisi De	0	5	4	0			
	Sinir Doku Yok	0	0	1	6			
Kappa Uyum Testi								

NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myom dokusunda sinir lif boyanması açısından anlamlı ($p < 0,05$ / Kappa: 0,910 / Uyum %88) uyum mevcuttu (Tablo-11).

Tablo-11: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myom dokusunda sinir lif boyanması açısından uyumu

Myom Dokusunda Sinir Lif		NF		Kappa	p	Uyum %
Boyanması		Yok	Var			
PGP 9.5	Yok	3	1	0,910	0,003	88%
	Var	2	18			
Kappa Uyum Testi						

NF ve PGP 9.5 boyanması arasında sinir dokunun myomdaki yoğunluğu açısından anlamlı ($p < 0,05$ / Kappa: 0,475 / Uyum %79) uyum mevcuttu (Tablo-12).

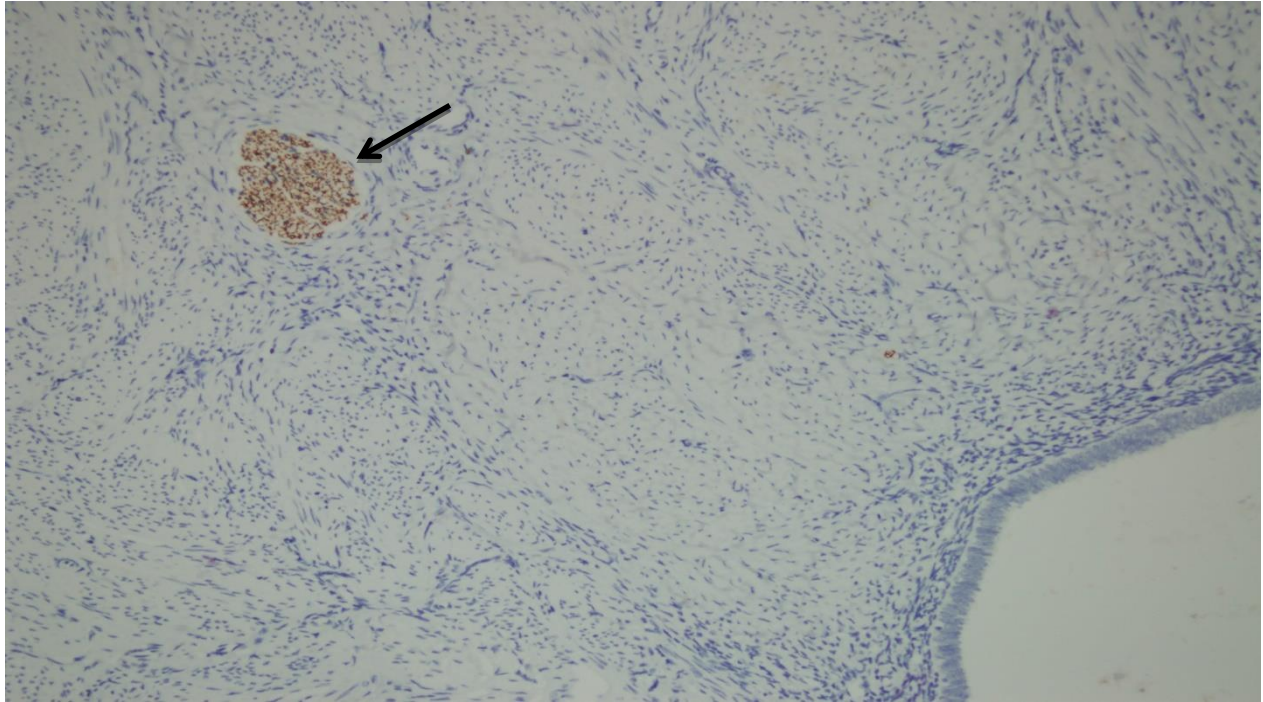
Tablo-12: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında sinir dokunun myomdaki yoğunluğu açısından uyumu

Sinir Dokunun Myomdaki Yoğunluğu		NF			Kappa	p	Uyum %
		Seyrek	Orta	Sinir Doku Yok			
PGP 9.5	Seyrek	2	0	1	0,475	0,000	79,2%
	Orta	1	0	0			
	Sinir Doku Yok	1	1	18			
Kappa Uyum Testi							

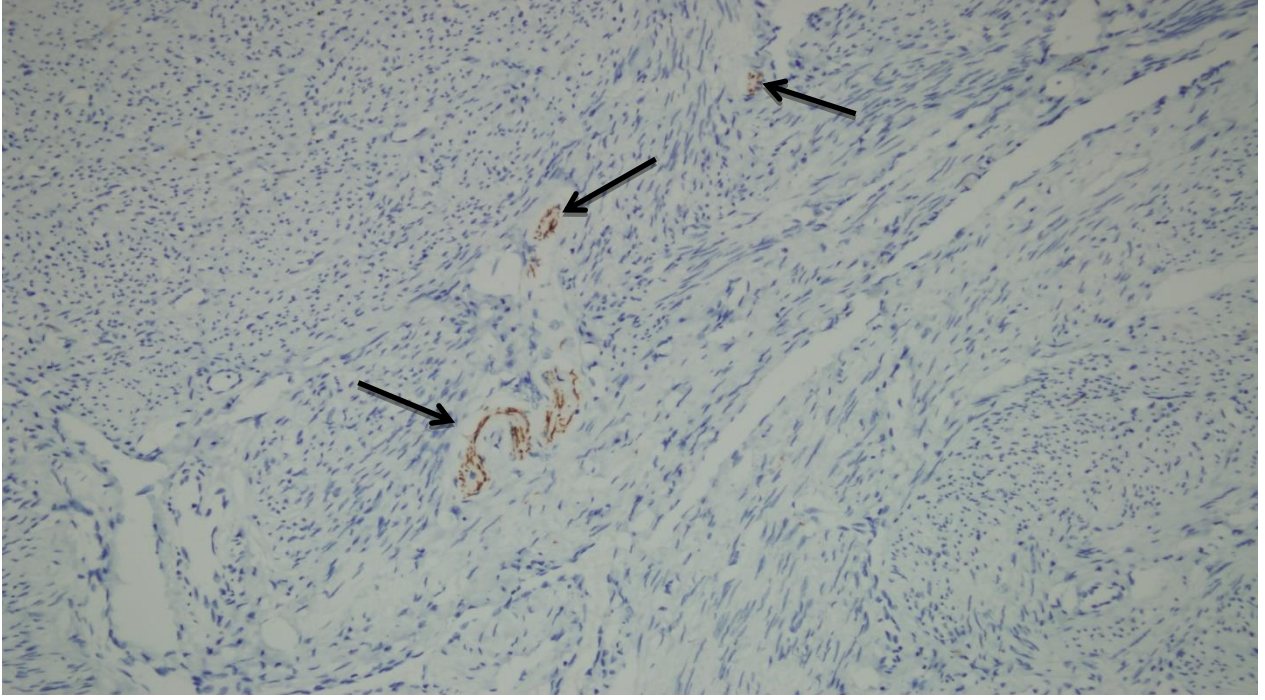
NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myomdaki sinir dokunun çapı açısından anlamlı ($p < 0,05$ / Kappa: 0,611 / Uyum %87) uyum mevcuttu (Tablo-13).

Tablo-13: NF ve PGP 9.5 boyanması arasında myomdaki sinir dokunun çapı açısından uyumu

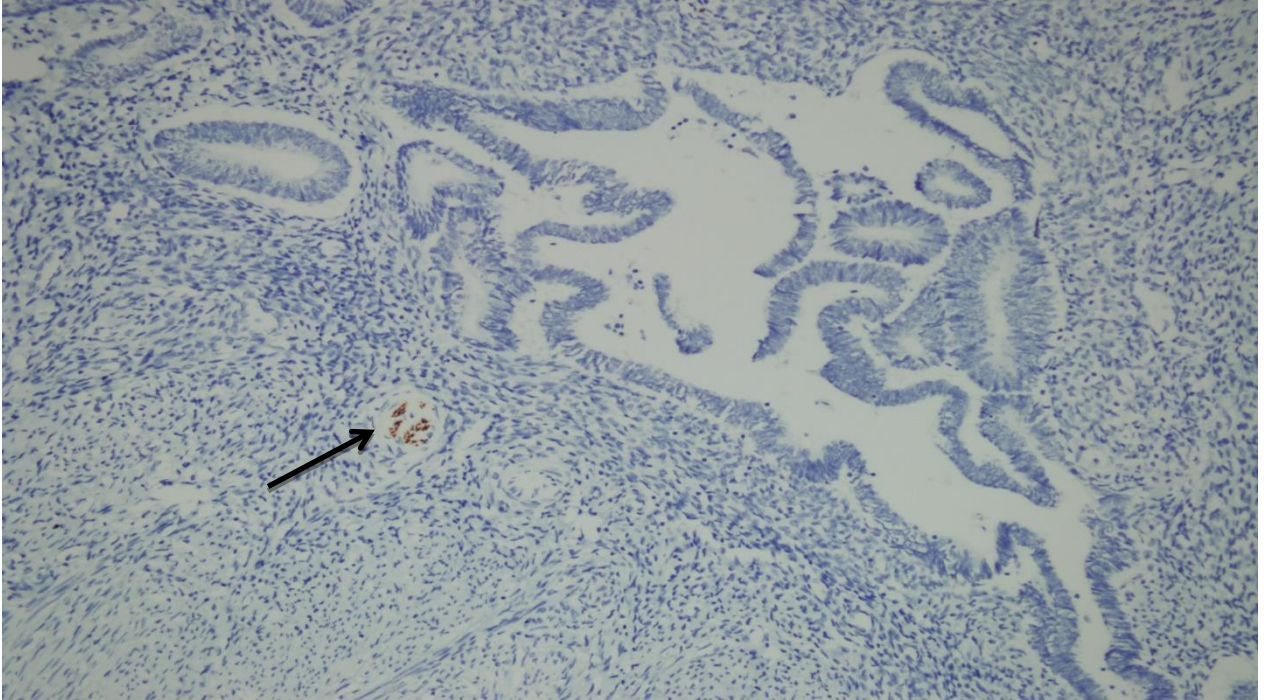
Myomdaki Sinir Dokunun Çapı	NF			Kappa	p	Uyum %	
	İnce	Kalın	Sinir Doku Yok				
PGP 9.5	İnce	1	0	0	0,611	0,000	87,5%
	Kalın	0	2	1			
	Sinir Doku Yok	1	1	18			
Kappa Uyum Testi							



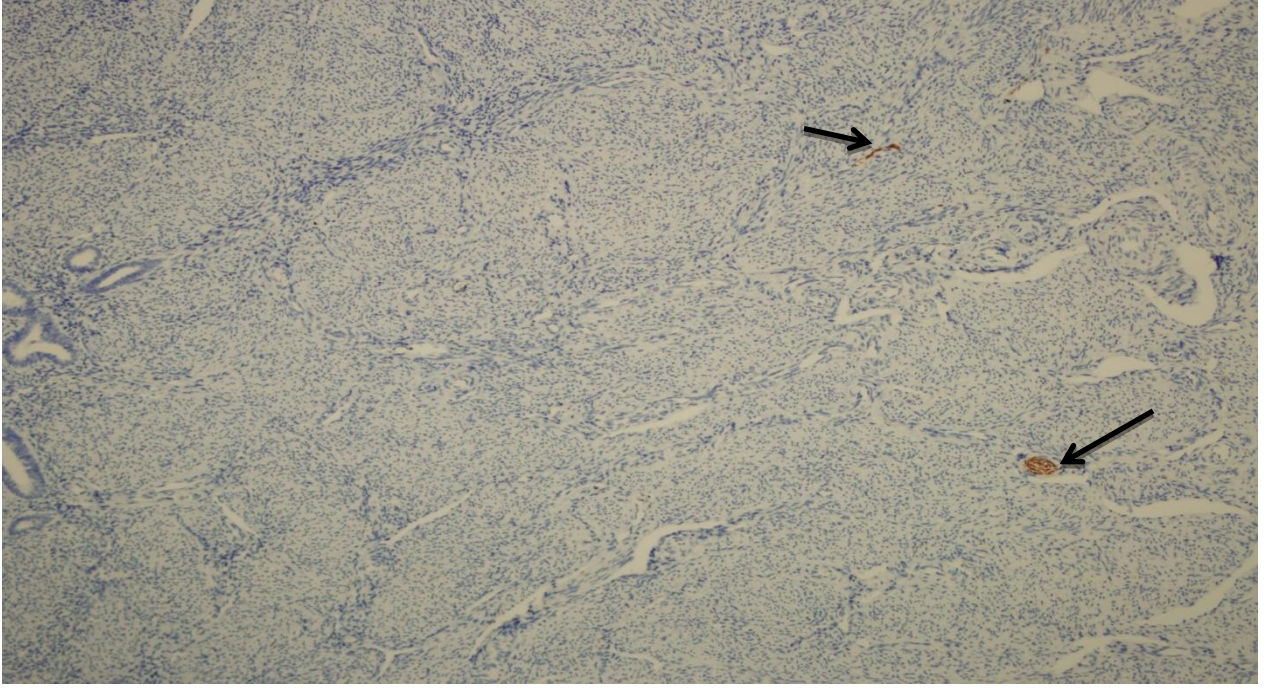
RESİM-5: Endometrium bazal tabakasına yakın kalın sinir lifi (NF, x 200'lük büyütme)



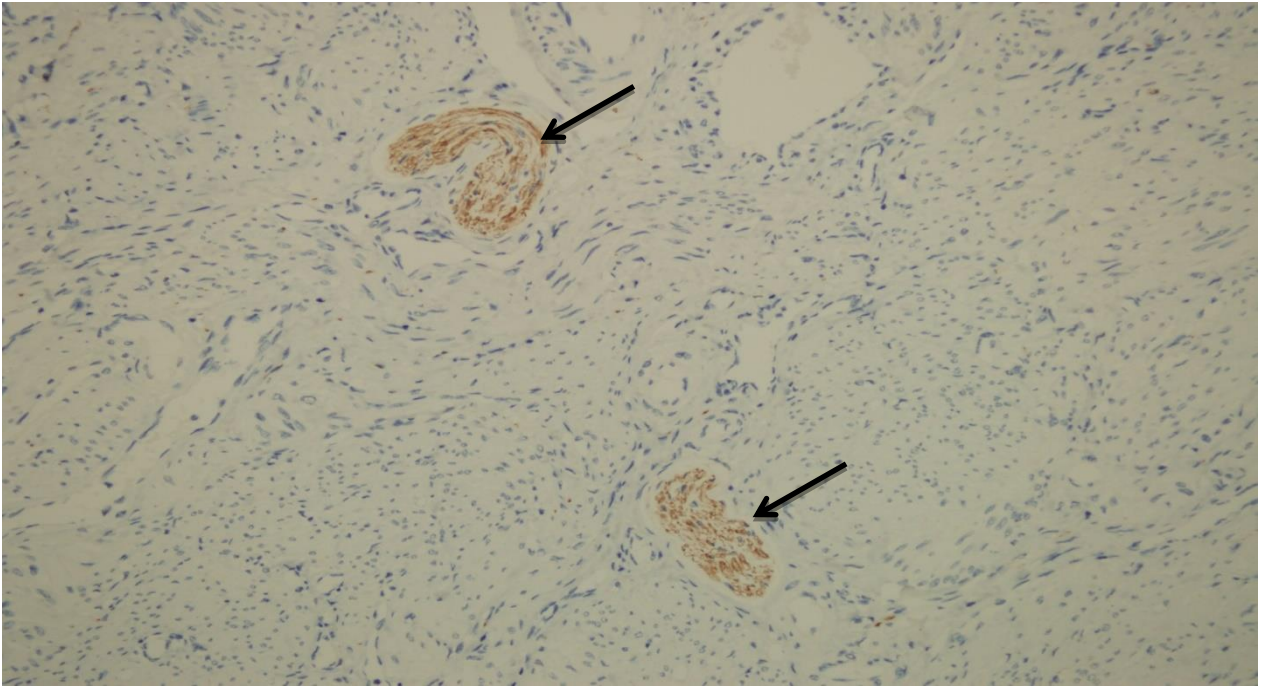
RESİM-6: Myom içerisinde ince ve kalın sinir lifleri (NF, x 200'lük büyütme)



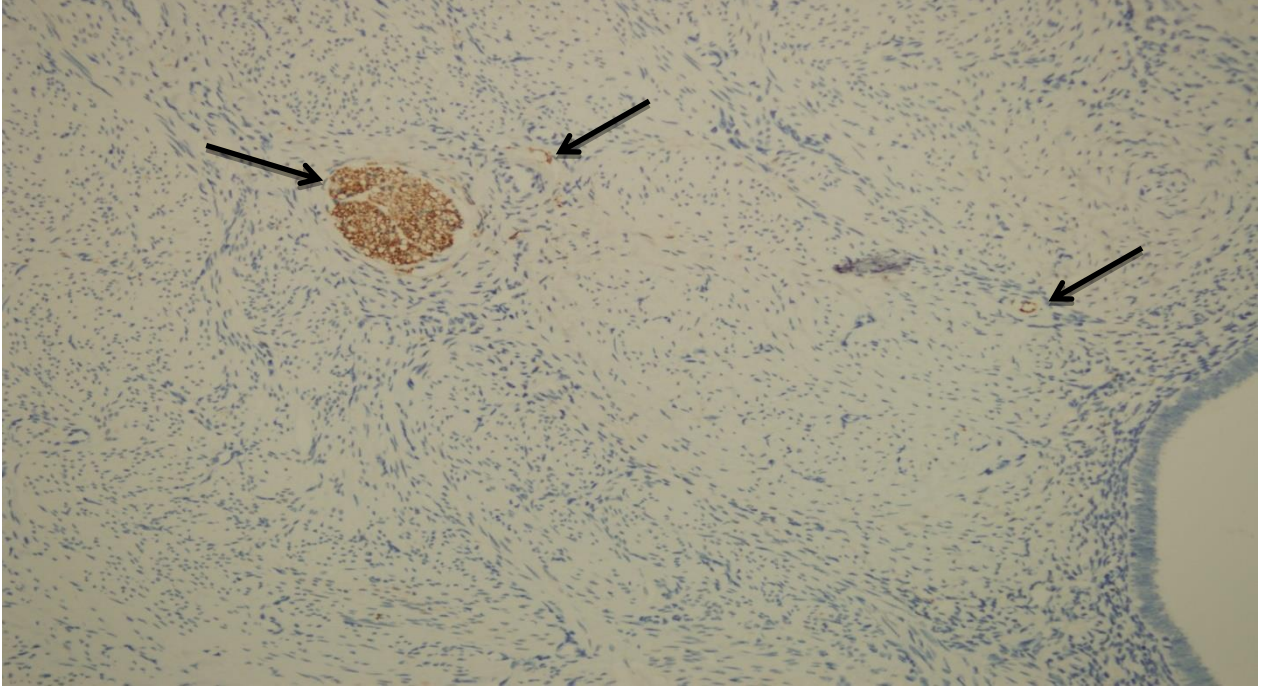
RESİM-7: Endometriumun bazalinde sinir lifi (NF, x 200'lük büyütme)



RESİM-8: Endometrium bazal tabakasına yakın ince ve kalın sinir lifleri (PGP 9.5, x 100'lük büyüütme)



RESİM-9: Myom içerisinde kalın sinir demetleri (PGP 9.5, x 200'lük büyüütme)



RESİM-10: Endometriumun bazal tabakasına yakın ince ve kalın sinir lifleri (PGP 9.5, x 200'lük büyüütme)

TARTIŞMA:

Endometriumun fonksiyonel tabakasında sinir lifi bulunmadığı bilinmektedir (112). Ancak Son yıllardaki literatürde ağrı şikayeti ön planda olan endometriosisli hastaların endometrial örneklerinde sinir lifi tespit eden pek çok yayın mevcuttur (5,8,9,10,11,107,116). Bu durumda östrojen bağımlı ve pelvik ağrıya neden olabilen adenomyozis ve myom varlığında da endometrial sinir lifi varlığını araştırmak ağrı etyopatogenezinde ışık tutabilir.

Fizyolojik olarak uterus innervasyon östrojen ve progesteron tarafından düzenlenir (119). Myom, adenomyozis ve endometriosis östrojen bağımlı hastalıklardır. Östrojen ve progesteron nörotrofinleri (nerve growth faktör, prostaglandinler..) regüle eder (124,125). Bu hastalıklarda endometriumda ve myometriumda sinir liflerinin artmasında nörotrofinler aracılığıyla östrojen rol oynayabilir. Bu durumda ağrı semptomlarında hormonal tedavilerden faydalanılabilir. GnRH analogu gibi östrojen ve progesteronu baskılayan hormonal tedaviler nörotrofin üretimini azaltıp endometrium ve myometriumda daha az sinir lifi oluşumunu sağlayabilir. Bu da hormonal tedavinin ağrı üzerinde olan etkisini açıklar. Bu nedenle biz çalışmamızda son 6 ay içinde hormonal tedavi alan hastaları dahil etmedik.

Sardo ve arkadaşlarının ofis histereskopi ile endometrial biyopsi sırasında ağrı patogenezinin açıklamak için yaptıkları çalışmada bazı hastaların ofis histereskopi işlemi sırasında endometrial cerrahi uyarıya aşırı ağrı cevabı gösterdiğini ve bunun endometriumdaki sinir uçları ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmacılar özellikle östrojen bağımlı jinekolojik patolojisi olan hastalarda (endometriosis, adenomyozis, myom) bu ağrı cevabının daha fazla olduğunu rapor etmiştir. Çalışmacılar endometriosis ve adenomyozis gibi östrojen bağımlı pelvik patolojisi olan kadınlarda histereskopi sırasında daha fazla ağrı tecrübe edilmesini endometrial sinir lifi mevcudiyetiyle açıklamıştır (123).

Literatürdeki çalışmaların çoğunda Protein gene product 9.5 (PGP 9.5- unmyelinize ve myelinize sinir lifleri için spesifik belirteç) ve Neurofilament (NF- myelinize sinir lifleri için spesifik belirteç) biyolojik nöronal belirteç olarak sinir liflerini tespit etmek için kullanılmıştır (106,107). Biz de çalışmamızda bu iki immunreaktif boyayı kullandık. Çalışmamızda PGP 9,5 ve NF

immunohistokimyasal boyaların dokuda sinir lifi tespiti açısından uyumu %96 olarak bulunmuştur ($p < 0,05$ / Kappa: 0,895).

Endometrial biyopsiyle endometriumda PGP 9.5 immunreaktif ve NF immunreaktif sinir liflerini tespit ederek endometriozisin tanısının koyulabileceği birçok çalışmada öne sürülmüştür (5, 8, 9, 113). Tokushige ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada laparoskopik yada laparotomik biyopsi ile endometriozis tanısı koyulmuş 10 hasta ile endometriozisi olmayan 35 hasta karşılaştırılmış, endometriozisi olan hastaların bakılan endometriumlarında PGP 9.5 immunreaktif sinir liflerinin endometriumun hem fonksiyonel tabakasında hem de bazal tabakasında bulunduğu, NF immunreaktif sinir liflerinin ise sadece bazal tabakada bulunduğu görülmüştür. Endometriozisi olmayan kontrol grubunda ise her iki tabakada da her iki boyayla da sinir lifi tespit edilememiştir. Bu bulguya dayanarak fonksiyonel endometriumdaki tüm sinir liflerinin un-myelelinize olduğu ileri sürülmüştür (8). Bu çalışmada endometriozisi olan ve olmayan tüm hastaların myometriyumlarında hem PGP 9.5 ile hem de NF ile sinir lifleri gösterilmiştir. Bunların dışında myometriumda SP (substance P), CGRP (calcitonin gene-related peptide), TH (monoclonal antityrosine hydroxylase), VACHT (polyclonal rabbit anti-vesicular acetylcholine transporter) ve NPY (polyclonal rabbit anti-neuropeptide Y) ile de boyanan sinir lifleri de gösterilmiştir (10).

Literatürde endometriosisli hastaların endometriumlarında sinir lifi tespit eden çalışmalar çoğunlukta olmasına rağmen endometriosisli hastaların endometriumlarında sinir lifi tespit edilmediğini bildiren bazı çalışmalar da vardır. Örneğin, Çetin ve arkadaşlarının Türkiye’de yaptığı bir çalışmada 31 endometriozisli hasta ve 29 kontrol grubu hastasında endometriumda PGP 9.5 ve NF ile sinir lifi bakılmış ve hiçbir hastada sinir lifi boyanması tespit edilmemiştir (121).

Kadınlarda pelvik ağrı önemli bir klinik semptomdur. Klinik bazlı çalışmalarda myomu olan hastaların yaklaşık %34’ünde pelvik ağrı ve/veya dismenore şikayeti olduğu gösterilmiştir (56,120). Myom ile ağrı arasındaki ilişkiyi araştırmak için 96 myomu olan kadının değerlendirildiği bir çalışmada, myomu olmayan kadınlara göre myomu olan kadınlarda dispareni ve siklik olmayan pelvik ağrının görülme oranının yüksek olduğu ancak dismenore görülme oranında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuş (56).

Literatürde ağrılı ve ağrısız endometriozisli hastalarda fonksiyonel endometrium tabakasında sinir lifi miktarı ile ilgili pek çok çalışma varken ağrılı adenomyozisi ya da myomu olan hastalarda endometrial ve myometrial innervasyonun çalışıldığı tek bir çalışma vardır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı ve 2010'da 'Fertility and Sterility' dergisinde yayınlanan bu çalışma bizim çalışmamızın çıkış noktasını oluşturmuştur (114). Biz de bu yayından yola çıkarak pelvik ağrı semptomu ön planda olan ve ağrıyı açıklayacak başka bir ek patolojisi olmayan myomlu hastalarda ağrı etyopatogenezinde artmış endometrial ya da myometrial sinir lifi olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık. Klinik olarak ağrı semptomu olan ve olmayan myomlu hastalarda endometrial, myometrial ve myom dokusundaki sinir lifi varlığını karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza myomu olan ve pelvik ağrısı olan 12 hasta (grup 1) ile myomu olan ve pelvik ağrısı olmayan 12 hasta (grup 2) olmak üzere toplam 24 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 48.70 ± 5.30 , median gravida 4 (1-7), median parite 3 (1-7), median abort 0 (0-3) olarak bulunmuştur. Ortalama myom boyutu 9.40 ± 4.90 cm, ağrı süresi 11.60 ± 17.70 ay ve VAS skoru 5 (0-8) idi. Hastaların %75'i premenopozal, %25'i postmenopozaldi. Myom yerleşimlerinin %92'si intramural, %8'i submukozaldi.

Çıkış noktamız olan Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında 13 ağrılı, 24 ağrısız myomu olan toplam 37 myomlu hasta, 20 ağrılı, 9 ağrısız toplam 29 adenomyozisi olan hastada retrospektif olarak endometrium ve myometriumda NF ve PGP 9.5 immunohistokimyasal boyama ile sinir lifi varlığı araştırılmıştır (114). Çalışmacılar PGP 9.5 ile ağrılı myomu olan 13 hastanın %69,2'sinde fonksiyonel endometrium tabakasında, %93,2'sinde bazal tabakada, %100'ünde myometriumunda sinir lifi tespit etmişken, NF ile fonksiyonel tabakada %0, bazal tabakada %38,5 ve myometriumda %100 sinir lifi tespit etmiştir. Çalışmacılar ağrısız myomu olan 24 hastanın hiçbirinde fonksiyonel tabakada PGP 9.5 ve NF ile sinir lifi tespit etmemiştir. Ağrısız myomlu hastalarda bazal tabakada PGP 9.5 ile %41,7 , NF ile %12,5 oranında sinir lifi tespit edilmişken myometriumda ise hem NF ile hem de PGP 9.5 ile %100 oranında sinir lifi tespit edilmiştir. Bu çalışmada ağrılı myomu olan hastalarda özellikle PGP 9.5 ile fonksiyonel ve bazal endometrial tabakada ağrısız myomu olan hastalara göre sinir lifi miktarı daha fazla tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışmacılar fonksiyonel endometrial tabakada sinir lifi varlığının endometriozisli, adenomyozisli ve myomlu hastalarda

ortak olan ağrı semptomuna bağlı olduğu sonucuna varmıştır. Çalışmacılar endometriozis, adenomyozis ve myomda oluşan ağrının mekanizmasında fonksiyonel endometrial tabakadaki sinir liflerinin etkili olabileceğini ve bunun da östrojenle regüle edildiğini ifade etmiştir. Çalışmacılar ağrılı myomu ve adenomyozisi olan her hastada PGP 9.5 ile endometrial sinir lifi tespit edilmemesini, farklı tipte sinir lifi olabilmesiyle ve çalışmanın retrospektif olması ve çalışılan endometrial dokuların parafin bloklardan alınmasıyla açıklamıştır (114).

Bizim çalışmamızda da hastalarda endometrium, myometrium ve myom dokusundaki sinir liflerinin varlığını araştırmak için NF ve PGP 9.5 belirteçlerini kullandık. Ağrısı olan ve olmayan gruptaki hastaların hiçbirinde hem PGP 9.5 ile hem de NF ile endometrial dokuda sinir lifi tespit edemedik. Bu açıdan bizim sonuçlarımız Zhang ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyuşmamaktadır. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada fonksiyonel endometriumda boyanma olmaması, ortalama myom boyutunun 9.40 ± 4.90 cm olması sebebiyle endometriumda mevcut olan bası atrofisinden kaynaklanmış olabilir.

Literatürde mevcut bazı çalışmalar (115,116,117) pelvik ağrısı olan kadınların myometriumunda artmış sinir lifi miktarı rapor etmiştir. Quinn ve arkadaşları dismenore ve dispareuni olan endometriozisli hastaların myometriumunda hem arter hem venlerin etrafında sinir lifi proliferasyonu tespit etmiştir (116). Lerner ve arkadaşları da kronik pelvik ağrısı olan hastalarda myometriumda unmyelinize sinir lifi demetlerinde hipertrofi ve proliferasyon tespit etmiştir. Tüm bu bulgular pelvik ağrı semptomu ile artmış myometrial sinir lifi arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir (10).

Zhang ve arkadaşları her iki boyayla hem ağrılı hem de ağrısız myomu olan hastaların myometriumlarında %100 boyanma tespit etmiştir (114). Ancak bizim çalışmamızda tüm hastalarda PGP 9.5 ile %71, NF ile %75 oranında myometrial boyanma olmuştur. Boyanmayan myometrial dokuların çalışma kohortumuzdaki %25 postmenopozal hasta varlığına ve büyük myomların bası etkisine bağlı olabilir.

Çalışmamızda gruplar arasında PGP 9.5 immuno-histokimyasal boyasıyla boyanan sinir lifi miktarı karşılaştırıldığında ise myometrial dokuda grup 1'de %75, grup 2'de %67 sinir lifi tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,653$). Myom

dokusunda ise grup 1’de %8, grup 2’de %25 sinir lifi tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,273$).

Benzer şekilde çalışmamızda gruplar arasında NF immuno-histokimyasal boyasıyla boyanan sinir lifi miktarı karşılaştırıldığında myometrial dokuda grup 1’de %67, grup 2’de %83 sinir lifi tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,346$). Myom dokusunda ise grup 1’de %17, grup 2’de %25 sinir lifi tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,615$).

Çalışmamızda myom dokusunda da sinir lifi bakılmıştır. Literatürde myom dokusunda sinir lifi bakılan klinik çalışma yoktur. Ağrılı myomu olan hastaların %25’inde, ağrısı olmayan hastaların ise %8’inde myom dokusunda PGP 9.5 immun-reaktif sinir lifi tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak hasta sayısı artığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olabilir düşüncesindeyiz.

Zhang ve arkadaşlarının myom lokalizasyonu ve myom psödo kapsülünde sinir lifi araştırdıkları bir başka immunohistokimyasal çalışmada PGP 9.5 ile boyanan sinir liflerinin uterin myomların psödokapsülünde myom lokalizasyonundan bağımsız olarak komşu myometriumla benzer miktarda olduğunu tespit etmiştir (122). Çalışmacılar PGP 9.5 immunreaktif sinir liflerinin myom patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini, kas kontraktilesini, uterin peristaltizmi ve kas iyileşmesini etkileyebileceğini rapor etmiştir. Myomektomi sırasında psödo kapsüle hasar vermenin insizyon re-innervasyonunu ve re-vaskülarizasyonunu etkileyebileceğini rapor etmiştir. Çoğu myomun normalde sinir lifi içermediği sinir lifi içeren küçük bir oranında normal myometriuma benzer sinir lifi gösterdiği tespit edilmiştir (122). Bizim çalışmamızda da myom dokusundaki sinir lifi varlığı myometriumdaki sinir lifi varlığından daha az tespit edilmiştir ve Zhang ve arkadaşlarının histolojik çalışmasıyla uyumludur.

Çalışmamızda ağrılı ve ağrısız myomu olan hastaların endometriumunda hiç sinir lifi tespit edilmemiştir. Myometrial doku ve myom dokusunda da ağrılı ve ağrısız myom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu durum hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Ancak çalışmamızın örneklem büyüklüğü çıkış noktamız olan Zhang ve arkadaşlarının çalışma sonucuna göre hesaplanmıştır.

Zhang ve arkadaşları ağırlı myom grubunda fonksiyonel endometrial tabakada sinir lifi varlığını %69 oranında tespit etmişken, bizim çalışmamızda ağırlı ve ağrısız myomu olan hastaların endometriumunda hiç sinir lifi tespit edilmemiştir. Bu durumda uterin myomla ilişkili ağrı etiopatogenezini netleştirmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, tüm sinir lifi tiplerini tespit edebilecek daha spesifik belirteçler geliştirilerek, gerek myom dokusu gerekse endometrium ve myometrium içindeki sinir liflerinin tespiti de gelecekteki amaçlar arasında olmalıdır.

SONUÇ:

Myomu olan hastalarda dismenore ve pelvik ağrı mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Östrojenle ilişkili olan endometriozişte ağrı oluşumunda endometriumda ve myometriumda sinir lifi yoğunluğu arasında bir ilişki bulunmasından yola çıkılarak, myomu olan hastalarda da pelvik ağrı oluşumunda endometriumda ve myometriumdaki sinir lifi miktarının ağrı ile ilişkisi olabileceğini düşünerek çalışmamızı planladık. Çalışmamızda ağrılı myomu olan hastalarda NF ve PGP 9.5 immunreaktif boyama ile endometriumda hiç sinir lifi tespit etmedik. Ayrıca hem myometrial dokuda hem de myom dokusunda sinir lifi miktarının artmadığını gördük. Çalışma sonucumuz, myomdaki ağrı patofizyolojisinde endometriumda, myometriumda ve myom dokusunda NF ve PGP 9.5 immunreaktif sinir liflerinin rolü olmadığını göstermiştir. Bu konuda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Yegül İbrahim: *Ağrı ve tedavisi*, Yapım Matbacılık 1993 sf:19-20
2. Fernandez H. Uterine fibroids. *Rev Prat.* 2014 Apr;64(4):540-4.
3. Maruo T, Matsuo H, Shimomuro Y, Kurachi O, Gao Z et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003; 68: 817-24
4. Farquhan CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 229-34
5. Aghaey Meibody FA, Kashi AM, Mirzaie AZ, Amam MGB, Behbahani AS, Zolali B, Najafi L. Diagnosis of endometrial nerve fibers in women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 ;284:1157-1162
6. Medina MG, Lebovic DI. Endometriosis-associated nerve fibers and pain. *Acta Obstetricia et Gynecologica.* 2009; 88: 968-975
7. McKinnon B, Bersinger NA, Wotzkow C, Mueller MD. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. *Fertil Steril* 2012; 97: 373–380.
8. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Human Reprod* 2006; 21; 782-787
9. Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, Tokushige N, Luscombe GM, Markham R, Fraser IS. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Human Reprod* 2009; 24: 3019-3024
10. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Different types of small nerve fibers in eutopic endometrium and myometrium in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88: 795–803
11. Zhang X, Lu B, Huang X, Xu H, Zhou C, Lin J. Endometrial nerve fibers in women with endometriosis, adenomyosis and uterine fibroids. *Fertil Steril* 2009; 92: 1799–1801
12. Rock AJ, Jones WH (eds). *Te Linde's Operative Gynecology* 9th ed. Chap 30.

Philadelphia: Williams & Wilkins Lippincott 2003; 753-98

13. Marshall LM, Spiegelman D, Barbier RL, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet and Gynecol* 1997; 90:967-73
14. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, et al. Hysterectomy surveillance- United States 1980-1997. *MMWR* 1997; 46 (4): 1-15
15. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:435-38
16. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta obstet Gynecol Scand* 2000; 79 (3): 202-7
17. Miller NF, Ludovici PP. On the origin and development of uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 70: 720
18. Chen CR, Buck GM, Courey NG, et al. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 2001;153:27-9.
19. Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2 (5): 663-72
20. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 14-18 48
21. Rein MS, Powell WL, Walters FC, et al. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 83-86
22. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology* 1998;9: 511-17
23. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod* 2004; 10 (3): 207-20
24. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53
25. Andersen J, DyReyes VM, Barbieri RL, Coachman DM, Miksicek RJ. Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen. Compared with autologous myometrial cultures. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2: 542-51

26. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang H-J, Murakami K, Inoue M. Inhibition of *in situ* expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuporelin acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5405-11
27. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang H-J, Murakami K, Kasai T, Inoue M. Overexpression of aromatase p450 in leiomyoma tissue is driven primarily through promoter I4 of the aromatase p450 gene (CYP19). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2540-48
28. Murphy LJ, Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev* 1990; 11:443-53
29. Nelson KG, Takahashi T, Lee DC, Luetkeke NC, Bossert NL, Ross K, Eitzman BE, Mclachlan JA. Transforming growth factor-alpha is a potential mediator of estrogen action in the mouse uterus. *Endocrinology* 1992; 131: 1657-64
30. Barbarisi A, Petillo O, Di Lietto A, Melone MAB, Margarucci S, Cannas M, Peluso G. 17- β estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *J Cell Physiol* 2001; 186: 414-24
31. Nissolle M, Donnez J. Medical management of uterine fibroids: short-term therapy with GnRH agonists. In: Brosens I, Lunenfeld B, Donnez J (eds). *Pathogenesis and medical management of uterine fibroids*. Carnforth UK: Parthenon Publishing 1999; 113-19
32. Zhu P, Liu X, Luo H, Wang J, Xu L, et al. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine devices (20 μ g/day) (LNG-IUD-20) on the morphological structure of the human endometrium: a study of the endometrial factor VIII activity in the women before and after insertion of LNG-IUD-20 by the digital image analysis. *Contraception* 1995; 52: 63-68
33. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Shimomuro Y, Kurachi O, Gao Z, Wang Y, Spitz IM, Johansson E. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000; 65: 585-92
34. Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 791-93

35. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 637-41
36. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, Erickson TE, Warner C, Keenan EJ, Clinton GM. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:78-85
37. Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I. A randomized, double blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1988;49: 404-9
38. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Bryd W, Steinkampf MP. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyoma volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1217-23
39. Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Wetzka B, Smith SK. Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod* 1997; 12: 815-22
40. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squiffelt J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2844-50
41. Vu K, Greenspan DL, Wu T-V, Zacur HA, Kurman RJ. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol* 1998; 39: 359-63
42. Fujimoto J, Hirose R, Ichigo S, Sakaguchi H, Li Y, Tamaya T. Expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in uterine leiomyoma. *Tumor Biol* 1998; 19:126-31

43. Van Der Ven LTM, Rohol PJM, Gloudemans T, Van Buul-Offers SC, Welters MJP, Bladergroen BA, et al. Expression of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and IGF binding protein-3 in normal, benign and malignant smooth muscle tissues. *Br J Cancer* 1997; 75: 1631-40
44. Ingman WV, Robertson SA. Defining the actions of transforming growth factor beta in reproduction. *Bioessays* 2002; 24: 904-14
45. Montague A, Swartz DP, Woodruff JD. Sarcoma arising in leiomyoma of uterus: Factors influencing prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 92:421
46. Wamsteker K, Emanuel MH, Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol.* 1993;82:736-810.
47. <http://pixshark.com>
48. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomas: etiology, symptomatology and management. *Fert Steril* 1981; 36: 433-45
49. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The main Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 556-65
50. Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney FA, eds. *Danforth's Obstetrics and Gynecology* 9 th ed. Chap 49. Philadelphia: Williams & Wilkins Lippincott 2003: 869-888
51. Faulkner RL. The blood vessels of the myomatous uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1944;47:185
52. Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. Venous changes in the endometrium of myomatous uterus. *Obstet Gynecol* 1971; 38: 743
53. Mattingly RF. Large myoma uteri and stress urinary incontinence. In: Nichols DH, ed. *Clinical Problems, injuries, and complications of gynecologic surgery.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1983
54. Mollica G, Pittini L, Minganti E, Perri G, Pansini F. Elective uterine myomectomy in pregnant women. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1996;23(3):168-72.
55. Moore AR, Rogers FM, Dietrick D, Smith S. Extrapulmonary tuberculosis in pregnancy masquerading as a degenerating leiomyoma. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 2):550-2.

56. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril* 2003;80(6):1488-94
57. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Parisi M, Ragni N, Remorgida V. Uterine myomas, dyspareunia, and sexual function. *Fertil Steril*. 2006; 86(5): 1504-10
58. Muram D, Gillieson MS, Walters JH. Myomas of the uterus in: pregnancy ultrasonographic follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 16-9
59. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complication in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 97-101
60. Miller NF, Ludovici PP. On the origin and development of uterine fibrinoids. *Am j Obstet Gynecol* 1955; 70: 720
61. Wallach E, Vu K. Myomata uteri and infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22:791- 99
62. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91(4):1215-1223.
63. Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F, et al. Do uterine fibroids affect IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2007; 15:686-691.
64. Horcajadas JA, Goyri E, Higon MA, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the precence of uterine intramural leiomyomas; a clinical and functional genomic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3490-3498.
65. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, et al. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2006; 21:2640-2644.
66. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*. 2008; 90: S125-30.
67. National Evidence-Based Clinical Guidelines. The management of menorrharia in Secondary Care. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists, London
68. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102:401-406

69. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomized controlled trial of athamsylate, mefenamic acid and transexamic acid. *BMJ* 1996; 313:579-82
70. Makaraainen L, Ylikorkala O. Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen. *Br J obstet Gynecol* 1986; 93: 974
71. Friedman A. The biochemistry, physiology and pharmacology of gonadotropin releasing hormone (GnRH) and GnRH analogs. *Gonadotropin Releasing Hormone Analogs: Applications in Gynecology*. New York: Elsevier 1991:10
72. Banu NS. Alternative medical and surgical options to hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(3): 431-49
73. De Leo V, la Marca A, Morgante G. Short-term treatment of uterine fibromyomas with danazol. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 258-62
74. Murphy A, Morales A, Kettel L, et al. regression of uterine leiomyomata to the antiprogestosterone RU486. *Fertil Steril* 1995; 64: 187-90
75. Reinsch R, Murphy A, Morales A, et al. The effects of RU486 and leuprolide acetate on uterine artery blood flow in the fibrinoid uterus: a prospective, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1623-28
76. Coutinho E, Boulanger G, Goncalves M. Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, and antiestrogen, antiprogestosterone. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 761-67
77. Dawood M, Lewis V, Ramos J. Cortical and trabecular bone mineral content in women with endometriosis: effects of gonadotropin releasing hormone agonist and danazol. *Fertil Steril* 1989; 52: 21-26
78. Branton MH, KoppJB. TGF- β and fibrosis. *Microbes Infect* 1999;1: 1349–65
79. Chegini N, Rong H, Dou Q, Kipersztok S, Williams RS (1996) Gonadotropin releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor gene expression in human myometrial and leiomyomata and the direct action of GnRH analogs on myometrial smooth muscle cells interaction with ovarian steroids in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3215–21

80. Chegini N. Implication of growth factor and cytokine networks in leiomyomas. In Hill J (ed), *Cytokines in Human Reproduction*. Wiley, New York 2000; pp. 133–162
81. Cheng KW, Leung PC. The expression, regulation and signal transduction pathways of the mammalian gonadotropin-releasing hormone receptor. *Can J Physiol Pharmacol* 2000; 78: 1029–52
82. Everest HM, Hislop JN, Harding T, Uney JB, Flynn A, Millar RP and McArdle CA. Signaling and antiproliferative effects mediated by GnRH receptors after expression in breast cancer cells using recombinant adenovirus. *Endocrinology* 2001; 142: 4663–72
83. Melli MS, Farzadi L, Madarek EO. Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogue (Diphereline) and Cabergoline (Dostinex) treatment on uterine myoma regression. *Saudi Med J* 2007;28:445-450.
84. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, et al. A randomized controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2010;93: 192-198.
85. Dubuisson JB, Fauconnier A, Fourconier A, Fourchette V, et al. Laparoscopic myomectomy: predicting the risk of conversion to an open procedure. *Human Reprod* 2001; 16: 1726-31
86. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative gonadotropin-releasing hormone analogue before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *The Cochrane Library*: Oxford, UK. 1999, Issue 3.
87. Vollenhoven BJ, McCloud P, Shekleton P, et al. An open study of luteinizing hormone releasing hormone agonists in infertile women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol* 1993; 7: 57-61
88. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, et al. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70: 111-8
89. Vercellini P, Maddalena S, Giorgi OD, et al. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Human Reprod* 1998; 13: 873-79

90. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Matsuo H, Spitz IM, Johansson E. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001; 16: 2103-8
91. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Matsuo H, Samoto T, Kurachi O, Takeuchi S, Spitz IM, Lahteenmaki P, Johansson E. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on the endometrium and the relevance to the management of menorrhagia caused by uterine leiomyoma and adenomyosis. In Maruo T, Barlow D, Mardon H and Kennedy S (eds). *Cell and Molecular Biology of endometrium in Health and Disease*. Osaka Soeisha, Osaka, Japan 2001; 193-207
92. Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV et al. pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Human Reprod* 2000,15: 869-73
93. Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AAM, et al. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 743-8
94. Rhodes JC, Kjerulff KH, Langenberg PW, et al. Hysterectomy and sexual functioning. *JAMA* 1999; 282: 1934-41
95. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993;82:213-5.
96. Palomba S, Zupi E, Russo T, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: short-term outcomes. *Fertil Steril* 2007;88:942-51
97. Holub Z, Jabor A, Lukac J, et al. Midterm follow up study of laparoscopic dissection of uterine vessels for surgical treatment of symptomatic fibroids. *Surg Endosc* 2004;18:1349-1353.
98. Arıncı Kaplan, *Anatomi, 2. Cilt* , Güneş Kitabevi, Ankara 1995; 224 – 260
99. Coote JH, Crowford JS: *Neuroanatomy and neurophysiology of female genitalia*. In Philip EE, Barnes J, Newton M, editors: *Scientific Foundations of Obstetrics and Gynecology*, Chicago 1986, Year Book Medical Publishers
100. Arıdoğan N, Vardar MA, Kronik Pelvik Ağrı, Güneş Kitabevi, Ankara 1996; 704 - 713
101. Wall, Patrick and Ronald Melzack *Textbook of Pain 4 th Edition*. Churchill - Livingstone New York 1999; 418 –420

102. Katz J. Measurement of pain. *Surg Clin North Am* 1999; 79 (2): 231
103. Downie WW, Leatham PA, et al. Studies with pain rating scales. *Annals Rheumatic Diseases* 1978; 37: 378-381
104. Fredy M. The graphic rating scale. *Journal of educational psychology*. 1923; 14: 83-102
105. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing & Health* 1990; 13: 227-236
106. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fiber in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 2006; 21: 3001-7
107. Tokushige N, Al-Jefout M, Salih H, Fraser I. Endometrial nerve fibers in endometriosis. *Iranian J Reprod Med*. 2007; 3:81-8
108. Beeken M et al. Alterations in the ubiquitin proteasome system in persistent but not reversible proteinuric diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (11): 2511-25
109. Bakovic M et al. Changes in cardiac innervation during maturation in long-term diabetes. *Exp Gerontol*. 2013; 48: 1473-8
110. Peleshok JC, Ribeiro-da-Silva A. Delayed reinnervation by nonpeptidergic nociceptive afferents of the glabrous skin of the rat hindpaw in a neuropathic pain model. *J Comp Neurol* 2011; 519:49-63
111. Bosco A et al. Early microglia activation in a mouse model of chronic glaucoma. *J Comp Neurol* 2011; 519:599-620
112. Coupland RE. The distribution of cholinergic and other nerve fibres in the human uterus. *Postgrad Med* 1969; J 45,78–79
113. Mechsner S et al. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril* 2009; 92:1856-61
114. Zhang X et al. Innervation of endometrium and myometrium in women with painful adenomyosis and uterin fibroids. *Fertil Steril*. 2010; 94:730-7
115. Atwal G, Plessis D, Armstrong G, Slade R, Quinn M. Uterine innervation after hysterectomy for chronic pelvic pain with, and without, endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1650–5

116. Quinn M, Armstrong G. Uterine nerve fibre proliferation in advanced endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:932–3
117. Quinn MJ, Kirk N. Differences in uterine innervation at hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1515–9
118. Lerner EJ, Jaffe M, Ree HJ, McDuff HC Jr. Proliferation of myometrial nerves in a patient with severe dysmenorrhea. *R I Med J* 1985;68:265–7
119. Latini C, Frontini A, Morroni M, Marzioni D, Castellucci M, Smith PG. Remodeling of uterine innervation. *Cell Tissue Res* 2008;334:1–6
120. Bukulmez O, Doody KJ. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:69–84
121. Çetin C, Serdaroglu H, Tuzlali S. The importance of endometrial nerve fibers and macrophage cell count in the diagnosis of endometriosis. *Iran J Reprod Med.* 2013 ;11(5):405-14
122. Sun Y, Zhu L, Huang X, Zhou C, Zhang X. Immunohistochemical localization of nerve fibers in the pseudocapsule of fibroids. *Eur J Histochem.* 2014;58(2):2249
123. Sardo AS, Florio P, Fernandez LMS, Guerra G, Spinelli M, Carlo C, Filippeschi M, Nappi C. The potential role of endometrial nerve fibers in the pathogenesis of pain during endometrial biopsy at office hysteroscopy. *Reprod Sci.* 2015;22(1):124-31
124. Bjorling DE, Beckman M, Clayton MK, Wang ZY. Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone. *Neuroscience* 2002;110:155–67
125. Krizsan-Agbas D, Pedchenko T, Hasan W, Smith PG. Oestrogen regulates sympathetic neurite outgrowth by modulating brain derived neurotrophic factor synthesis and release by the rodent uterus. *Eur J Neurosci* 2003;18:2760–8

EK-1

AD:

TC:

SOYAD:

TEL:

YAŞ:

PATOLOJİ NO:

G: P: Y: A: K:

MENOPOZAL DURUM: 1- PREMENOPAZAL 2- POST-MENOPOZAL

MYOM BOYUTU: cm

MYOM YERLEŞİMİ: 1- SUBMUKOZAL 2- İNTRAMURAL 3- SUBSEROZ

SİSTEMİK HASTALIK: 0- YOK 1- VAR (.....)

CERRAHİ ENDİKASYONU: 1- 5 cm üzeri myom

2- Bası bulgusu olan

3- Medikal tedaviye dirençli AUK

4- Hızlı büyüyen

5- Diğer

VAS SKORU:

AĞRI SÜRESİ: ay

ANALJEZİK İLAÇ İHTİYACI: 0- YOK 1- VAR

DİSMENORE: 0- YOK 1- VAR

