

A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Kürsüsü

UTERUS MYOMLARININ ETYOLOJİSİNDE HORMONAL TEORİ ÜZERİNE BİR İNCELEME

Dr. Hikmet Yavuz *

İnsan uterusunun en sık görülen tümörlerinden birisi kuşkusuz myomlardır. O kadar ki, 35 yaş üzerindeki 5 veya 4 kadından birinde myom vardır (11, 15, 16). Keza bütün pelvik laparatomilerin % 60'nın nedeni yine myomlardır (10).

Bu kadar yaygın bir tümör olmasına rağmen myomun etyopatogenezi konusunda bildiklerimiz çok azdır. Myom etyolojisinde hereditenin rolü genellikle kabûl edilmemektedir (16). Öte yandan zencilerde beyaz ırka göre daha sık görüldüğü kanısı yaygın ise de; çok ilginçtir ki, Amerika'da yaşayan zencilere göre Afrika zencilerinde uterus myomları daha düşük oranda tesbit edilmiştir (8). Keza myomların sterilite ile yakın ilişkisi üzerinde durulmuş; myom bir sterilite sebebi olabildiği gibi, sterilitenin myomun meydana gelişi üzerinde rolü olabileceği de ileri sürülmüştür (16, 17). Gerçekten myomlar hem % 25 - 35 oranında sterilite şikâyeti gösteren kadınlarda tesbit edilebilir, hemde hiç evlenmemiş kadınlarda da sık olarak görülebilirler (15).

Myom etyolojisinde asıl üzerinde durulan faktör hormon faktörüdür (1, 3, 6, 7, 9, 13, 14, 15, 17, 20, 23). Burada söz konusu olan hormon östrojen hormonudur. Uterus myomlarının üreme çağına özgü bir neoplazma oluşu, ki bu tümör ençok 30 - 40 yaşlarında görülür, menapoz devresinde ve radyasyon kastrasyonunu izleyen devrede gerilemesi veya hiç olmazsa ilerlememesi, gebelikte myom büyüklüğündeki artış, östrojen salgılayan over tümörü vakalarında sık olarak myom görülmesi bu iddiaya delil olarak gösterilmiştir (1, 11, 16, 17, 20). Buna karşılık Randall ve Odell ge-

* A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Kürsüsü Doçenti.

belik sırasında myomların gerçekten büyüdüklerini tesbit edemediklerini bildirmişlerdir (19). Gebelik sırasında genellikle myom volümünde bir artış gözlenir. Fakat bu büyüme gerçek bir tümöral proliferasyondan çok, ödem ve dejeneresans sonucu olup, geçicidir ve gebelik sona erdikten sonra küçülürler (4, 11, 16, 17).

Yukarıda kısaca özetini yaptığımız şekilde myom etyolojisinde çeşitli faktörler ve özellikle östrojen hormonunun rolü üzerinde birçok araştırma ve inceleme yapılmışsa da, bugün için üzerinde birleşilebilecek bir görüş henüz ortaya konamamıştır. Bu nedenle bizde konuyu tekrar ele alarak kliniğimizde teşhis ve operasyonu yapılarak histopatolojik incelemeye tabi tutulan myom vakalarının östrojen hormonu yönünden bir değerlendirilmesini yapmaya ve bulgularımızı sunmaya çalıştık.

MATERYEL VE METOD

Materyelimizi 1960 - 1972 yılları arasında kliniğimizde teşhis edilerek adnekslerle birlikte histerektomi operasyonu uygulanan ve histopatolojik inceleme yapılan vakalar teşkil etmiştir. Bu vakaların anamnezleri yeniden incelendiği gibi, histopatolojik muayenede myom teşhisi konulmuş olan vakalarda overler ve endometrium üzerinde durulmuş, bu dokuların östrojen hormonu yönünden değerlendirilmesi yapılmıştır. Endometriumlarda anovulatuvar siklus ve hiperplaziye uyan değişiklikler, overlerde devamlı östrojen salgılayan bir tümörün var olup olmadığı araştırılmış, ve böylece vakada bir hiperöstrinizm tablosunun söz konusu olup olmadığı incelenerek elde edilen bulgulardan myom ile östrojen hormonu arasındaki ilişki konusunda sonuçlar çıkarılmaya çalışılmıştır.

Bu şekilde 148 adet myom vakası toplanmıştır. Vakalarda yaş ortalaması 42.6 olarak bulunmuş, 10 (% 6.7) hastanın menapoz devresine girmiş olduğu, buna karşılık 138 nin (% 93.3) menapoz öncesi devrede oldukları tesbit edilmiştir. Öte yandan menark yaşını vakalarımızda ortalama 13 - 14 olarak saptadık.

Yazımızın giriş bölümünde belirttiğimiz gibi, 148 vakanın hepsi de histerektomi yanında salpingo-ooferektomi yapılmış olan vakalardır. Myomlu uterusların incelenmesinde myomdan başka 4 vakada adenomyosis interna ve iki vakada ise fibrosis tesbit edilmiştir.

Aynı vakalarının endometriumlarının incelenmesinde 42 adet vakada (% 28.3) normal endometrium (proliferasyon veya sekresyon fazına uyan), 94 adet vakada (% 63.5) hiperplastik endometrium, 5 adet vakada (% 3.3) endometrium polipi, 4 adet vakada (% 2.7) desidual reaksiyon gösteren endometrium ve 3 adet vakada da (% 2) atrofik endometrium tesbit edilmiştir.

82 adet hiperplastik endometrium vakasından 79 adedi kistik glanduler hiperplazi, 3 ü atipik hiperplazi olarak teşhis edilmişlerdir. Ayrıca kistik glanduler hiperplazilerin de 63 adedi diffüz, 16 adedi ise parsiyel nitelikte bulunmuştur. Bu bulgular Tablo 1 de toplu olarak gösterilmiştir.

TABLO I
148 ADET UTERUS MYOMU VAKASINDA
ENDOMETRİUMLARIN DURUMU

Endometrium	Vaka adedi	% oranı
Normal endometrium	42	% 28.3
Hiperplastik endometrium	94	% 63.5
Kistik glanduler hiperplazi	91	
Diffüz	75	
Parsiel	16	
Atipik hiperplazi	3	
Endometrium polipi	5	% 3.3
Desidual reaksiyon gösteren endometrium	4	% 2.7
Atrofik endometrium	3	% 2

Bu bulgulara ek olarak 14 adet vakada endometrium infeksiyonu tesbit edilmiştir. Tablo 1 de görüldüğü gibi uterus myomu vakalarının büyük çoğunluğunda (% 63.5) hiperplastik nitelikte endometrium değişikliği saptanmıştır.

Bu vakalarda overlerle ilgili histolojik incelemede ise şu bulgular elde edilmiştir :

58 adet vakada (% 39.3) overler normal nitelikte bulunmuş, söz konusu bu 58 vakadan 50 sinde korpus luteum ve bunun dejeneratif diğer şekilleri (korpus hemorajikum, korpus albicans, v.b.), 8 vakada ise normal overle ilgili diğer değişiklikler saptanmıştır.

91 vakada (% 61.4) follikül kistleri veya kistik dejeneresans, 5 vakada (% 3.3) over endometriozisi (çukolata kisti), 1 vakada (% 0.6) granuloza hücreli tümör, 1 vakada (% 0.6) malign nitelikte over teratomu ve yine 1 vakada da (% 0.6) paraovarial seröz kist ve overde atrofi tesbit edilmiştir. Bu bulgular Tablo II de toplu olarak gösterilmiştir.

Bu tablonun incelenmesinden anlaşıldığı gibi, uterus myomu vakalarımızda normal over görülme oranının az olmasına karşılık (% 33.1), patolojik over değişikliklerinin fazla sayıda olduğunu ve bunların arasında da en büyük grubu follikül kistlerinin teşkil ettiğini tesbit etmiş bulunmaktayız.

TABLO II

148 ADET UTERUS MYOMU VAKASINDA OVERLERİN DURUMU

Over	Vaka sayısı	% oranı
Normal over	49	% 33.1
Korpus luteum	45	
Diğer değişiklikler	4	
Folikül kistleri veya kistik dejenereans	91	% 61.4
Granuloza hücreli tümör	1	% 0.6
Malign over teratomu	1	% 0.6
Paraovarial seröz kist ve atrofik over	1	% 0.6

YORUM

İncelememizin başında da belirttiğimiz gibi, uterus myomlarının etyolojisi konusunda bildiklerimiz bugün için oldukça azdır. Fakat bu tümörlerin hormonal fonksiyonla ve özellikle ovarin hormonal akile yakın bir ilişkisi olduğunu da kabul etmek gerekir. Çünkü bu tivitisi tümör ovarial aktivitenin en yüksek düzeyde olduğu üreme çağına özgü bir tümör olup, over regresyonunu takiben genellikle geriler (13, 15, 16, 17). Granuloza ve teka hücreli yani östrojen salgılayan tümörlerle sık olarak birlikte bulunur (1). Yine myom etyolojisinde hormonal teoriye delil olmak üzere Wintherspoon uterus myomlarının zencilerde daha fazla bulunuşunu bunların sık olarak pelvik infeksiyonlara yakalandıklarını ve bu nedenle de overlerinde kistik bir takım değişikliklerin ortaya çıktığını ve sonunda overden devamlı ve fazla miktarda östrojen salgılanmak suretiyle myom gelişimine yol açtığını ileri sürmüştür (23). Çeşitli deney hayvanlarına östrojen hormonu vererek myom meydana getirme konusunda eskiden beri çaba gösterilmektedir (6, 9, 14, 23). Örneğin Nelson ve Lipschutz kastre edilmiş kobaylara uzun süre östrojen vermekle tümör yapmayı başarmışlardır (9, 14). Fakat deneysel yoldan meydana getirilen bu tümörün gerçekte myom değilde fibrom natüründe oluşu ve uterus myometriumunda değilde subperitoneal bölgeden gelişmiş olmaları myom etyolojisinde östrojen teorisinin değerini zayıflatmaktadır. Öte yandan myom meydana getirmek için östrojen verilen deney hayvanlarına aynı zamanda testesteron, proges-

teron, desoksikortigosteron gibi hormonlar da verildiği takdirde tümör meydana gelmemektedir. Bundan dolayı Lipschutz, her üç maddeyi de antiöstrojenik veya antitümorejenik saymıştır (9).

Burada önemli bir noktaya değinmek istiyoruz. Uterus myomlarıyla over östrojeninin arasında direkt bir ilişki olduğu yolundaki görüşü kabul edince, yeterli östrojen taşıyan her kadında neden myom tesbit edemediğimizi de aydınlatmak gerekir. Deneyssel olarak yalnızca östrojen vermekle insanda myometriumun büyümesini sağlamak güçtür. Bu yolla daha çok endometriumda aşırı bir proliferasyon ve hipertrofi sağlanabilir. Deney hayvanlarında östrojen hormonu vermekle uterus büyümesinin gözlenmesi aslında endometriumun gelişmesi ve kalınlığının artması ile ilgilidir (13). Schwarz uterus büyümeleri üzerine yaptığı incelemede, uterus myomlarının etyolojisinde temel faktörün östrojen hormonu olduğu görüşünü kabul etmenin güç olduğu sonucuna varmıştır (21). Çünkü gebelik dışında diffüz myometrium hipertrofisi çok seyrek görülür ve eğer myom gelişiminde etyolojik ajan östrojen ise, uzun süreli östrojen etkisinin söz konusu olduğu koşullarda myometrial hipertrofinin de tesbit edilmesi gerekirdi. Halbuki bu durum genellikle görülmemektedir.

Myom etyolojisinde hormonal teoriyi tartışırken progesteronun antiöstrojenik ve aynı zamanda antitümorejenik etkisi üzerinde de durulmalıdır. Östrojenin proliferatif etkisi sirkülasyondaki miktarı ile ilgili olduğu kadar, progesteronla oppose edilip edilmemesiyle de ilgilidir. Bu husus üzerinde östrojen hormonunun endometrium kansinoması etyolojisindeki rolünü tartışırken önemle durulmaktadır. Miller ve Ludovici'nin bildirdiğine göre Goodman progesteron hormonunun büyümeyi inhibe ettiğini göstermiştir (13).

Östrojen teorisinin lehinde olan başka görüşlerde vardır. Myomlu hastalarda rölatif de olsa infertilite görülmektedir (5, 16, 17, 20). Her ne kadar bu tip vakalardan bir kısmı myomun submuköz lokalizasyonu sonucu fertilize ovumun implantasyonunun bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkarsa da, diğer bir kısım vakalarda anovuluar siklus gibi bir ovarial bozukluk ve diğer bir deyişle devamlı bir östrojen salgılanması söz konusudur. Gerçekten bu vakalarda endometrium hiperplazisi sık oranda görülür. Bu nedenle myom ve

kistik glanduler hiperplazi ilişkisi birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Fakat myom ve kistik glanduler hiperplazinin birlikte bulunuş oranları konusunda elde edilen sonuçlar birbirlerinden oldukça değişiktir. Lynch bu oranın % 1 ile % 55 arasında değiştiğini bildirmiştir (10). Linard incelediği 80 adet myom vakasının % 85 inde kanama şikâyeti tesbit etmiş, 27 vakada endometriumda indiferent bir görünüm, 25 vakada atrofi, 18 vakada östrojenik etkiye bağlı değişiklikler, 10 adedinde de sekretuar görünüm bulduğunu bildirmiştir (8). Blondet myom etyolojisinde hiperöstrinizmin rolünü araştırmak üzere 550 adet operasyon vakasını incelemiş, hiperöstrinizme delil olarak aldığı vajinal kanamanın ancak vakaların % 37.8 inde bulunduğunu, vakaların % 52.8 nin önceden doğum yapmış olduklarını bildirmekle beraber, myom oluşmasının ve gelişmesinin hiperöstrinizmin rolü olduğu kanısına varmıştır (2). Myom etyolojisinde hormonal denge bozukluğu görüşünü savunan Curi Ramon bu konuda daha da ileri giderek hormonal dengesizliğin düzeltilmesi yoluyla myom profilaksisinin dahi yapılabileceğini iddia etmiştir (3). Stein ise, endometriumu follikül persistensine uyan değişiklikler gösteren s22 adet uterus myomu vakasından hiçbirinde vajinal smear kontrollerinde hipöstriinzm alnamına gelen bulgular saptıyamadığını bildirmiştir (22). Buna karşılık Miller ve Ludovici'de myom etyolojisinde hormonal faktör üzerinde durmakta, anovulatuvar sikluslu kadınların myom gelişimi için predispoze insanlar olduklarını öne sürmektedirler (13).

Biz 148 adet myom vakamızda yaş ortalamasını 42.6 olarak bulduk. Buna göre hastalarımız genel olarak üreme çağının son devresinde bulunmaktadır. Fakat vakalarımızın ancak 10 nun (% 6.7) menapozal devreye girmiş olmalarına karşılık, 138 inde (% 93.3) ovarial aktivitenin henüz devam ettiğini tesbit ettik. Bu bulgu myomla ovarial aktivite arasındaki ilişkiye delil olabilir.

Öte yandan Blondet'in bildirdiğine göre Mangiagalli, Troell ve diğer bazı araştırmacılar uterus myomlarına menark yaşı 12 nin altında olan kimselerde daha sık rastlandığını iddia etmişlerdir (2). Biz vakalarımızı bu yönden de değerlendirdik. Vakalarımızın menark yaşı ortalamasını 13 - 14 olması bu görüşün aleyhine bir bulgudur. Aynı şekilde Blondet bu konudaki incelemesinde vakaların ancak % 9.2 sinde menark yaşını 12 nin altında bulmuştur (2).

148 vakanın endometriumlarının tetkikinde 43 adet (% 28) vakada normal endometrium tesbit etmemize karşılık, 94 adet (% 63.5) vakada hiperplazi saptadık. Endometrium hiperplazisi sirkülasyondaki miktarı ne olursa olsun, devamlı bir östrojen salgılanması sonucu ortaya çıkan patolojik bir oluşumdur. Keza hiperplazide ovulasyon olayı ve korpus luteum görülmez ve dolayısıyla da progesteron hormonu salgılanmaz. Bu bulgumuzdan çıkan sonuç myom vakalarının çoğunlukla bir hiperöstrinizmle eşlik ettiği ve böylece devamlı ve yüksek miktarda östrojenin myom etyolojisinde rol oynadığıdır. Bizim bulduğumuz yani % 63.5 luk oran Lynch'in bildirdiklerine göre daha yüksektir.

Burada diğer önemli bir nokta üzerinde de surmak gerekir. Vakalarımızın % 28 inde endometriumlar normal nitelikte bulunmuştur. Yani bu vakalarda belirgin bir hormonal bozukluk görülememektedir ve hiperöstrinizm tablosu yoktur. Mademki myom hiperöstrinizmle ilgilidir, öyle ise bu vakalarda myom nasıl gelişmiştir? Bu sorunun cevabı henüz verilmiş değildir. Diğer bir çok araştırmacı da normal menstruel siklus gösteren, fertil kadınlarda da uterus myomunun tesbit edilebildiğini bildirmişlerdir (10, 16, 17, 18). Söz konusu bu durum myom etyolojisinde östrojen hormonunun rolünü zayıflatmaktan çok, bunun yanında diğer faktörlerinde bulunduğunu akla getirmektedir. Bu görüşü benimseyen Miller ve Ludovici östrojen teorisi yanında hereditör faktörle, «cell nest» teorisinde dikkate alınması gerektiğine işaret etmişlerdir (13). Myometrium içerisinde böyle hücre adacıklarının varlığı ve bunların belirli koşullar altında bir neoplasmaya dönüşebilecekleri kabul edilirse, myometrium içerisindeki lokalize tümör büyümeleri daha iyi anlaşılabilir. Belki de bu yolla neden myometriumun her yerinden myomun gelişmediği, her kadında myom meydana gelmediği ve daha önemlisi myomektomiden sonra rekürrenslerin azlığı izah edilebilir. R. Meyer, myometriumda immatür nitelikte hücre gruplarının varlığını ve bunların myomun temel hücreleri olduğunu bildirmiştir (12). Winterspoon ise hücre teorisini kabul etmemekle beraber, myom etyolojisinde östrojen hormonunun önemli rol oynadığı kanısındadır (23).

Hormonal teoriyi delil olmak üzere myom vakalarında overler üzerinde yapılan incelemeleri de şöylece özetleyebiliriz :

Blondet 550 adet vakadan 350 sinde (% 63) hipretöstrinizme uyan over değişiklikleri tesbit etmiştir (2). Bunlardan 258 vakada kistik over dejeneresansı, 27 vakada ise over kisti tesbit ettiğini bildirmiştir. Lynch'in bildirdiğine göre Daniel ve Bares 18 adet myom vakasında overlerde korpus luteum bulmuşlar ve lutein formasyon sayısı ile myom büyüklüğü arasında ilişki kurmaya çalışmışlardır (10). Burrows ve Winterspoon laparotomi yapılmış myomlu hastaların overlerinde kistik folliküllerin tesbit edildiğini bildirmişlerdir (1, 23).

Rubin ve Novak uterus myomu vakalarında overlerde bazı değişikliklerin görüldüğünü, fakat bu değişikliklerin karakteristik olmadıklarını bildirmişlerdir (20). Bu yazarlara göre myom vakalarında overler daha çok ödem, hiperemi ve bağ dokusu hiperplazisi gibi değişikliklere bağlı olarak büyürler ve ayrıca mikrokistik dejeneresans ve follikül bistleri gösterirler. Adı geçen yazarlar myomlu kadınların menapoz devresine normale göre daha geç girdiklerini, bu nedenle myomlu hastalarda over değişikliğinin myomdan önce geldiğinin düşünülebileceğini, fakat bu görüşü kesileştirici delillerin olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim 148 adet vakamızdan yarıdan fazlasında (% 61.4) overlerde follikül kistleri ve değişik derecelerde kistik dejeneresans tesbit etmiş olmamız ve bu patolojik oluşumların follikül persistansı veya diğer bir deyişle bir hiperöstrinizm tablosu yapabilmeleri myomlu hastalarda hormonal bir dengesizliğin işareti olabilmesi bakımından üzerinde önemle durulması gereken bir husustur. Overdeki bu değişikliğe paralel olarak endometriumlarında buna yakın oranda hiperplastik nitelikte değişiklikler göstermesi hiperöstrinizm teorisinin myom etyolojisinde önemli bir yeri olduğu görüşünü doğrulamaktadır. Bu bulgularımız yukarıda kısaca özetlediğimiz şekilde diğer birçok araştırmacıların bulgularına uymaktadır. Diğer taraftan, granuloza ve teka hücreli tümörlerle uterus myomlarının sık oranda birlikte bulunduklarını öne sürülmüşse de, bizim kliniğimizde tesbit edilen 16 adet feminizan mezenseşimal tümörden ancak 1 inde myoma rastladık.

SONUÇ

Uterus myomlarına hormonal yönden normal görünen kadınlarda da olursa da, genellikle hormonal dengesizlik gösteren, anovulatuvar siklus ve endometrium hiperplazi tesbit edilen kadınlarda daha sık rastlanır. Bu bulgular myom etyolojisinde ve gelişmesinde hormonal dengesizliğin ve özellikle hiperöstrinizmin rolü olduğunu göstermektedir.

ÖZET

1. Kliniğimizde teşhis edilen uterus myomları arasından total histerektomi ve salpingo-ooferektomi yapılan 148 adet vaka myom etyolojisi yönünden incelenmiştir.

2. Bu vakalarda endometrium ve over değişiklikleri gözden geçirilmiş, vakaların çoğunda bir hiperöstrinizm tablosunun var olduğunu gösteren bulgular saptanmıştır.

3. Bu bulgulara dayanılarak myomun gerek etyolojisi ve gerekse gelişimi üzerinde mekanizması kesinlikle belli olmamakla beraber östrojen hormonunun etkili olduğu sonucuna varılmış, elde ettiğimiz bulgular literatürdekilerle karşılaştırılarak tartışılmıştır.

SUMMARY

Investigation of hormonal influence on the formation of uterine myoma.

148 cases of uterine myoma undergone to hysterectomy and salpingo-oophorectomy are presented.

In these cases the results of histopathological examination of operation specimens especially endometrium and over have been reviewed. We have investigated and discussed the possible role of estrogens in etiology of uterine myoma and came to the conclusions that in many cases of myoma there are hormonal disturbances and estrogens play a role in formation and growth of myoma. But the mechanism of this hormonal influence is still obscured.

LİTERATÜR

- 1 — BURROWS, H.: The influence of oestrogens on the formation of uterine tumors. Cited in Kennet Bowes's «Modern Trends in Obstetrics and Gynaecology. Second series, Butterworth Co., London, 1955.
- 2 — BLONDET, C.: Contributo chinico-Statistico allo studio etiopathogenetico dei fibromiomi della donna. *Folia Gynaccologica*, Genova, **41**: 509, 1946.
- 3 — CUSI RAMON, M.: Further contributions in the study of fibromatosis uteri. *Toko-Gynec. Pract.*, **11**: 51, 1952.
- 4 — GRANDIN, D. J.: A review of 445 pregnancies complicated by fibromyomas. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **57**: 532, 1949.
- 5 — KANTER, A. E., KLAUANS, A. H., BAUER, C. P.: Study of fibromyomas of the uterus with respect to the endometrium, myometrium, symptoms and associated pathology. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **32**: 183, 1936.
- 6 — JAMERI, E.: Action prolongée d'oestrogenes de synthese a la femelle de cobaye (fibromatose). *Annales d'Endocrinologie*, **8**: 48, 1947.
- 7 — KIMBROUGH, R. A.: Symposium on fibromyomas of the uterus. *Clin. Obstet. Gynec.* **1**: 407, 1958.
- 8 — LINARD, R.: Sur les hémorragies des fibromes utérins. *Gynécologie et Obstetrique*, **48**: 43, 1949.
- 9 — LIPSCHÜTZ, A.: Steroid hormones and tumors. 1. Baskı, Williams - Wilkins Comp., Baltimore, 1950.
- 10 — LYNCH, F. W.: Fibroids of the uterus and allied tumors. Davis' Gynecology and Obstetrics, W. F. Prior Comp. Inc. Maryland, **2**: 1, 1955.
- 11 — MERRILL, J. A.: Lesions of the cervix, corpus, tubes and ovaries. Cited in Textbook of Obstetrics and Gynecology (D. N. Danforth). Harper-Row Publ. New York, 1966.
- 12 — MEYER, R.: Über entzündliche heterope epithel-Wucherungen im weiblichen Genitalgebiete. *Virchows Arch. f. Path. Anat.* **195**: 487, 1900.
- 13 — MILLER, N. F., LUDOVICI, P. P., ARBOR, A.: On the development of uterine fibroids. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **70**: 720, 1955.
- 14 — NELSON, W. O.: Endometrial and myometrial changes, including fibromyomatous nodules induced in the uterus of the geunia-pig by prolonged administration of the estrogenic hormones. *Anat. Res.* **68**: 99, 1937.
- 15 — NOVAK, E. R., JONES, G. S.: Novak's Textbook of Gynecology. 6. Baskı, The Williams-Wilkins Comp. Baltimore, 1961.
- 16 — NOVAK, E. R., WOODRUFF, J. D.: Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology. 5. Baskı, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, 1966.
- 17 — PARSONS, L., SOMMERS, S. C.: Gynecology. 1. Baskı, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1963.
- 18 — PEEL, J. H.: The role of major surgery in infertility. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **71**: 707, 1956.

- 19 — RANDALL, J. H., ODELL, L. D.: Fibroids in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 46: 349, 1943.
- 20 — RUBIN, I. C., NOVAK, J.: Tumors of the female sex organs. Integrated Gynecology. Principle and Practice. McGraw-Hill Book Comp. Inc. New York, 2: 206, 1956.
- 21 — SCHWARZ, OTTO: Benign diffuse enlargement of the uterus. Amer. J. Obstet. Gynec. 61: 901, 1951.
- 22 — Stein, A, MAURO, J., ROSENBLUM, I.: Dissociated respoñs in multiple endocrine target organs. Acta Cytol. 10: 416, 1966.
- 23 — WITHERSPOON, J. T., BUTTER, V. W.: Etiology of fibroids. Surg. Gynec. Obstet. 58: 57, 1934.

(Mecmuaya geldiđi tarih : 27/10/1971).