

Uterin Myomlarda Patofizyolojik Özellikler

Pathophysiological Features of Uterine Fibroids

Osman KÖSE¹

¹ Yenimahalle Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Yenimahalle, Ankara

ÖZET

Uterin myomların tedavisi için kullanılabilir patofizyolojik değişikliklerin literatürdeki çalışmalar ışığında tartışılarak ileride yapılabilecek çalışmalara ışık tutmak.

Çalışmada PubMed veri tabanı kullanıldı. Çalışma dili İngilizce tercih edildi.

Uterin myomlarda klinikopatolojik, biyokimyasal, immünohistokimyasal, genetik ve moleküler belirteçler olmakla beraber halen myom patofizyolojisini açıklayan, cerrahi dışı tedavi için uygun bir belirteç bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Uterin myom, myomların hücresel biyolojisi, myomlarda ekstrasellüler matriks

ABSTRACT

The aim of this review was to summarize the pathophysiological changes that can be seen in uterine fibroids which can be used for the treatment and shed light on future works. This review was prepared by using previous studies found in PubMed database which were written in English.

There is clinicopathologic, biochemical, immunohistochemical, genetic and molecular markers for uterine myoma, although an appropriate marker explaining the pathophysiology of fibroids is still not found for non-surgical treatment.

Keywords: Uterine fibroids, fibroids cellular biology, extracellular matrix myoma

GİRİŞ

Myomlar, myometrial düz kas hücrelerinin benign monoklonal tümörleridir. Uterin myomlar oldukça sık görülen tümörlerdir. Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen benign tümörlerdir. Klinik olarak üreme çağındaki kadınların %20-30'unda teşhis edilirler ve otopsielerde buna ek olarak %20-30 daha fazla teşhis edilir.

Her ne kadar oluşma nedeni kesin olarak bilinemese de hormonal faktörlerin, genetik faktörlerin, büyüme faktörlerinin ve moleküler biyolojinin etkileri olduğu düşünülmektedir. Myomların yaklaşık olarak %40'ı kromozomal anormallik gösterir (1). Sıklıkla 12 ve 14. kromozomlar arasında translokasyon, 7. kromozomda delesyon ve trizomi 12 görülür (2). Myomlarda hormonal etkiyle 100'den fazla gende artma izlenmiştir.

Myomlar asemptomatik olabilecekleri gibi, anormal uterin kanama, ağrı, üriner ve defekasyon problemleri gibi semptomlara neden olabilirler.

MYOMLARIN HÜCESEL BİYOLOJİSİ

Myom gelişiminin overyan hormonlara bağlı olduğu düşünülmekle birlikte overyan hormonların myomların gelişimindeki etkisi ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Bu durumda overyan hormonların myom gelişimini stimüle edici etkilerini kontrol eden sitokinler ve büyüme hormonu gibi ara elementlerin varlığını gündeme getirmiştir. Östrojen ve progesteron, sitokinlerin ve büyüme hormonunun gen ekspresyonlarını düzenleyebilirler ve bunun sonucunda da başka genlerin transkripsiyonunda değişiklikler görülebilir. Sitokinlerin ve büyüme hormonunun anormal üretimi hücre proliferasyonu, ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi veya bu olayların bir kombinasyonu olarak sonuçlanabilir.

Son yıllarda yeni bir potansiyel mekanizma olarak apoptozisin azalması ortaya atılmıştır. Matsuo ve arkadaşları apoptozisi inhibe eden bir gen ürünü olan Bcl-2 proteininin myomlarda normal myometriuma göre göreceli olarak daha fazla eksprese olduğunu fark etmiştir (3).

Bu çalışmada myomlardaki Bcl-2 protein ekspresyonunda progesteron ile up-regülasyon ve östrojen ile azalma sağlandığı izlenmiştir. Aynı grubun bir başka çalışmasında myomlarda çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA) ekspresyonunda progesteron ve östrojen ile artma tespit etmişlerdir. Ayrıca GnRH antagonisti cetrorelix'in PCNA azalma ve apoptozis up-regülasyonuna neden olduğu izlenmiştir (4).

Myomların gelişimini açıklamak üzere pek çok mekanizma ortaya atılmıştır. Myomların patogenezi açıklanmada en sık kullanılan iki mekanizma hücre proliferasyonu ve ekstraselüler matriks (ECM) birikimidir.

Hücre Çoğalması

Myomlar da myometriyum gibi temel olarak düz kastan oluşurlar. Ancak myometriumdaki sessizliğin aksine myomlarda mitotik aktivite ve S fazı fraksiyonlarında artış vardır (5). Myomlarda izlenen aşırı büyümeyi açıklayan mekanizmalardan en azından bir tanesi hücre proliferasyonunun artmasıdır. Kawaguchi ve arkadaşlarının gözlemlerine göre myomların mitotik aktivitesi luteal fazda artmakta ve menstruasyona kadar yüksek düzeyde seyretmektedir (5). Bu durum myomlardaki hücresel proliferasyonda progesteronun önemini göstermektedir. Laminen ve arkadaşları da PCNA ekspresyonu üzerinden hücre proliferasyon aktivitelerini değerlendirmişler ve benzer şekilde myomların en aktif şekilde luteal fazda çoğaldıklarını tespit etmişlerdir (6).

PCNA kullanılarak yapılan in vitro çalışmalar sonrasında östrojen ve progesteronun myom hücre kültürlerinde hücre proliferasyonunu tetiklediği tespit edilmiştir (7,8). Bu hormonal etkilere bağlı olarak GnRH antagonisti kullanan kadınların myomlarında daha az hücresel aktivite izlenmiştir (9). Ayrıca progestinlerle tedavi edilen kadınların myomlarında, herhangi bir steroid hormon tedavisi almayan kadınların myomlarına göre daha yüksek mitotik aktivite izlenmiştir (10). Bunlarla birlikte son olarak anti-progesteron ajanı olan mifepriston ile myomlarda regresyon izlenmiş ancak bu gerilemenin azalan hücre proliferasyonu ile ilişkisi henüz gösterilememiştir.

Bu çalışmalara ek olarak progesteronun myomların büyümesini artırıcı etkileri ile ilgili çelişkili sonuçları olan çalışmalar da mevcuttur. İki klinik çalışma sonuçlarına göre yüksek doz progestinlerle myom içeren uterus boyutlarında azalma gözlenmektedir ancak bu boyut azalmasının hücre çoğalmasının azalmasıyla ilişkisi tespit edilememiştir (11,12). Bir başka çalışmada ise luteal fazda myomların mitotik aktivitelerinde artış izlenmesine rağmen progesteron içeren hücre kültürlerinde myomların ve myometrial

düz kas hücrelerinin sayısal olarak artmadığını tespit etmiştir (5).

Tüm bu çalışmalar progesteronun (ve muhtemelen östrojen etkisiyle up-regülasyon izlenen progesteron reseptörlerinin) myomların hücresel çoğalmasında belirgin rollerinin olduğunu göstermektedir. Progesteronun kanıtlanmış bir direkt mitojenik etkisi olmadığından etkisini mitojenik sitokinlerin veya büyüme hormonlarının ekspresyonunu artırarak gösterdiği düşünülmektedir. Bu hipotez Sporn ve Todaro'nun 1980 yılında tümör hücrelerindeki anormal büyümeyi açıklayan büyüme kontrolü üzerindeki otokrin model ile de uyumludur (13). Bu hipoteze göre etkilenen hücreler daha sonra yine kendilerinin cevap vereceği bir uyarana (büyüme hormonu) salgırlar. Bu durum myomlara uyarlandığında, luteal fazda östrojenin de varlığında progesteron dominans kazandığında sitokin ve büyüme hormonu ekspresyonunun artması ve buna bağlı myomlarda proliferasyonun artması söz konusudur. Ancak progesteronun yalnız başına ve östrojen ile birlikte olmak üzere sitokinler ve büyüme hormonları üzerine etkisi hücre kültürlerinde henüz ayırt edilmemiştir.

Ekstraselüler Matriks Birikimi

Myomların belirgin bir özelliği yoğun bağ doku elemanları ve ECM içermeleridir. Kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanların tümör hacminin oluşumuna ve büyümesine katıldıkları açıktır. Bu aşırı çoğalan ECM elemanlarının ayrıca tümör gelişimindeki metabolik olaylarda da dinamik role sahip olduğu düşünülmektedir. Bu etkilerini hücre proliferasyon ve değişimini etkileyerek ve biyolojik olarak aktif büyüme hormonları ve sitokinler için depo olarak gösterirler (14).

Neoplaziler iki ayrı kompartmandan oluşurlar; tümör hücreleri ve stromal bağ doku. Genellikle bağ dokusu tümör hacminin önemli bir kısmını kapsar. Bu durum myomlar için de geçerlidir ve bu aşırı ECM birikimi nedeniyle 'fibroid'ler olarak da adlandırılmaktadırlar. Myomlar normal myometriyum dokusuna göre % 50'den daha fazla ECM içermektedirler (15). Myomların ECM'i temel olarak kollajen, fibronektin ve proteoglikan içermektedir. Normal, otolog myometriyum dokusuyla karşılaştırıldığında kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanların protein bağlanmış hali olan proteoglikanların myomlarda daha fazla eksprese olduğu izlenmektedir (16-18).

Normal bağ dokuda ECM elemanlarının sürekli olarak yıkımı ve tekrar sentezi söz konusudur. Tüm fibrotik hadiselerde ECM birikimi önemli bir özellik olduğundan, doku fibrozisinin temelinde sadece ECM elemanlarının birikiminde artış değil, aynı zamanda

yıkımlarında da azalma olduğu düşünülmektedir. ECM yıkımında esas rolün matriks metalloproteinazlar (MMP) denilen enzimlerde olduğu düşünülmektedir. İn vivo dokularda bu yıkım işlemi MMP'lar ile bunların endojen inhibitörleri olan doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) arasındaki denge ile sağlanmaktadır. TIMP'lerinin MMP inhibe edici aktivitelerinin yanı sıra, hücre proliferasyonunu artırıcı ve bazı hücrelerde büyüme hormonu benzer aktiviteleri de vardır (19).

MMP ve TIMP ekspresyonu, hormonal düzenlenmeleri ve myomlarda ve normal uterin dokudaki sitokinlerle etkileşimleri son yıllarda bazı çalışmalara konu olmuştur. GnRH antagonistleri ile tedavi edilen myomlarda, tedavi edilmeyen myomlara göre TIMP-1 azalması ve MMP mRNA artışı vardır (20). TGF- β 1 ise myometrial hücrelerde bunun tersi bir etki göstermekte ve TIMP-1 artışına ve MMP-1 ve MMP-3 azalmasına neden olmaktadır. Bu durum da ECM yıkımının azalmasına neden olmaktadır (21). Bu çalışmaların aksine bir başka çalışmada normal myometrium dokusuna göre myomlarda fibronektin yıkımına neden olan MMP-11 enziminin ekspresyonunun arttığını tespit edilmiştir (22). Daha önce bu MMP'nin dermatofibromlarda artmış ekspresyonu tespit edilmiş olmasına bağlı olarak myomlarda da artması beklenebilirdi. Ancak myomlarda MMP-11 ekspresyonunun artması bu enzimin myomlarda özel bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Aynı durum MMP-2 ve MMP-9 enzimleri için de geçerlidir. Bu enzimlerin myomu olan hastaların uterin kaviterlerinde ekspresyonunda beklenen aksine artış izlenmiştir (23). Bununla birlikte Dou ve arkadaşlarının çalışmalarında MMP-1, 2, 3 ve 9 enzimlerinin myomlardaki ekspresyonunun normal myometrium dokusuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (20). Ayrıca bu ekspresyonun luteal fazda en üst seviyede olduğunu izlemişlerdir. Her ne kadar bunun aksini söyleyen çalışmalar olsa da MMP regülasyonu endometrium ve myometrium-myom dokularında farklılıklar göstermektedir.

Transforming Growth Factor- β (TGF- β)

112 aminoasit alt ünitesinden oluşan bir dimerik polipeptid olan TGF- β myomlarda en sık çalışılan büyüme faktörlerinden bir tanesidir. Farklı genlerle kodlanan 3 izotipi vardır; TGF- β 1, 2 ve 3. Multifonksiyonel sitokinlerin bir prototipi olarak düşünülmektedirler. Esas görevleri hücre gelişimini ve sonra da hücre çoğalmasını kontrol etmektir. Doku tipine göre inhibitör ya da stimülatör olarak etki gösterebilirler. Ayrıca fibrozise neden olan ECM proteinlerinden pek çoğunun ekspresyonunu arttırabilirler (24). TGF- β myomlarda ve myometrial

düz kas hücrelerinde yaklaşık 310 genin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu genlerin hücresel siklusun düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri, sinyal iletimi, doku devri ve apoptozis gibi görevleri vardır.

TGF- β 'nın myometrium ve myomlardaki varlığı ilk kez 1994'te Chegini ve Arıcı tarafından gösterilmiştir (25,26). Arıcı ve arkadaşları TGF- β 3'ün myomlarda özellikle luteal fazda ekspresyonlarının arttığını göstermişlerdir (17). Bu da progesteronun, muhtemelen progesteron reseptörlerini arttıran östrojenin de etkisiyle, TGF- β 3 ekspresyonu üzerindeki uyarıcı etkisini göstermektedir. Bununla birlikte GnRH antagonistlerinin aktif TGF- β 1 salınımını inhibe ettiği de gösterilmiştir (27). Ayrıca GnRH antagonistlerinin TGF- β reseptörlerini ve TGF- β reseptör hücre içi sinyal moleküllerini azalttığı da bildirilmiştir.

Luteal fazda myomlarda ekspresyonu artan ve progesteron etkisiyle up regülasyon izlenen tek büyüme faktörü TGF- β 'dır. TGF- β 3'ün myomlarda normal myometrial dokuya göre 3,5-5 kat fazla ekspresyonu bu proteinin myom patogeneziindeki etkisini ortaya koymaktadır (17,28). Overyan hormonların mitojenik aktivitelerini mezenkimal kökenli hücrelerde büyümeyi uyararak TGF- β 'nın artışı ile sağladığı düşünülmektedir. Düz kas hücrelerini de içeren mezenkimal kökenli hücrelerde baskın tip TGF- β 3'tür. TGF- β 1 ve 3 düşük konsantrasyonlarda hücre çoğalmasına neden olurken, yüksek konsantrasyonlarda bu etkileri görülmemektedir (27). Bu durum TGF- β proteinlerinin bimodal etkisinden kaynaklanmaktadır. TGF- β 'nın bu bimodal etkisini platelet derive büyüme faktörü (PDGF) gibi diğer büyüme faktörlerini tetikleyerek gösterdiği düşünülmektedir (27). TGF- β 'nın fibronektin üzerindeki uyarıcı etkisinin fonksiyonu fibronektin yıkımı olan MMP-3 ve 7 üzerindeki inhibe edici etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca myometrial dokudaki TIMP ekspresyonunu da arttırırlar. Bu da MMP'leri ve ECM yıkımını inhibe eder (21).

Myomların oluşumunda ECM elemanlarından en önemli rolü olan fibronektindir. Hücrelerin kollajene bağlanmasını ve TGF- β 'ya hücresel cevabın düzenlenmesini sağlarlar. TGF- β fibronektin reseptörlerinin ekspresyonunda artışa da neden olur. Ayrıca kollajen ekspresyonunu ve ECM'e katılımını da arttırır (24).

Epidermal Growth Factor (EGF)

EGF bazı üreme organlarında mitojenik aktivite gösterebilen 53 aminoasitlik bir polipeptittir. Dixon ve arkadaşları EGF'nin myomlarda normal myometrial dokuya göre daha az izlendiğini bildirmişlerdir (29). Ancak bunun aksine özellikle luteal fazda yükseldiği

de gösterilmiştir (30). EGF ile yapılan in vitro çalışmalarda progesteron eklenen hücre kültürlerinde EGF artış izlenmiştir. Benzer şekilde östrojenin de up-regülasyona neden olduğu tespit edilmiştir (8). GnRH antagonistleri ile tedavi sonrasında ise EGF reseptörlerinin azaldığı izlenmiştir. EGF'nin myom gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir çünkü EGF reseptör blokörü olan AG1478 ile tedavi sonrasında myom hücre çoğalması engellenmektedir (31).

Platelet Derived Growth Factor (PDGF)

125 aminoasitlik bir polipeptit olan PDGF seviyeleri myom ve normal myometrium arasında farklılık göstermez. Ancak PDGF reseptörleri myomlarda daha fazladır. Fakat bununla birlikte myomlardaki reseptörlerin PDGF bağlama kapasitesi normal myometriuma göre daha düşüktür. PDGF myometrium ve myom hücre kültürlerinde DNA sentezinin artışıyla sonuçlanmaktadır. Myom hücreleri östrojen ile uyarıldıklarında çoğalma cevabına katılan esas büyüme faktörü PDGF'dir (32).

İnsulin like Growth Factor (IGF)

IGF-1 yapısal olarak insüline benzeyen 70 aminoasitlik bir polipeptittir. IGF-1'in myom ve normal myometrial dokularda farklı ve aynı seviyelerde olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İn vitro çalışmalarda progesteronun IGF-1 ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir ki bu da in vivo çalışmalarda IGF-1'in foliküler fazda daha yüksek olması ile kanıtlanmıştır (33). Bu da östrojenin IGF-1 üzerindeki artışı göstermektedir. IGF-2 yapısal olarak IGF-1'e benzeyen bir mitojendir. Aslında IGF-2 etkisini çoğunlukla IGF-1 reseptörleri üzerinden gösterir. IGF-2 mRNA'sının (ancak reseptörleri değil) myomlarda normal myometrial dokuya göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (34). IGF-1'in ise myom hücre kültürlerinde mitotik aktiviteyi ve PCNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. IGF'nin aynı zamanda Bcl-2 ekspresyonunu arttırarak apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir

Basic Fibroblast Growth Factor

Fibroblastları ve düz kas hücrelerini de içeren bir dizi mezenkimal hücrede mitogenezi uyaran 155 aminoasitlik bir polipeptittir. Myomlarda normal myometrial dokuya göre daha yüksek seviyelerde izlenmiştir. GnRH antagonistleri ile tedavi sonrası ekspresyonunun azalması muhtemel bir hormonal regülasyonu düşündürmektedir (35).

Parathyroid Hormone-Related Peptide

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

etkisinin östrojen bağımlı olduğu düşünülmektedir (36).

Prolaktin

Foliküler fazdaki kadınların myomlarında prolaktin üretimi bildirilmiştir. Myom ve normal myometrial hücre kültürlerinde progesteronun prolaktin üzerinde baskılayıcı ve östrojenin uyarıcı etkisi gösterilmiştir. Ancak benzer şekilde mifepriston gibi anti-progestinlerin de myomlarda prolaktin üretimini baskıladığı izlenmiştir (37). Hem progesteronların hem de anti-progestinlerin baskılayıcı etki göstermeleri, anti-progestinlerin bazen agonist etki göstermeleri ile açıklanabilir. Bugüne kadar henüz myomlarda prolaktin reseptörlerinin varlığı tespit edilememiştir. Prolaktinin myom hücrelerinin çoğalmasını mitojen-aktive protein kinaz kaskadını uyararak arttırdığı öngörülmektedir (37).

Heparin Binding Epidermal Growth Factor

Heparin bağlayıcı EGF fibroblastlar ve düz kas hücreleri için mitojenik bir büyüme faktörüdür. Düz kas hücreleri için EGF'den daha potent bir mitojendir ve EGF reseptörlerine affinitesi daha yüksektir. Ancak heparin bağlayıcı EGF'nün myometrial hücreler üzerinde myom hücrelerine göre daha etkili bir büyüme faktörü olduğu düşünülmektedir (38).

Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1)

Çeşitli dokularda antitümöral özellikleri olan 76 aminoasitlik bir polipeptittir. Myomlarda normal myometrial dokuya göre ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir (39). MCP-1 ekspresyonu luteal fazda foliküler faza daha yüksek tespit edilmiştir. MCP-1 myom gelişimine karşı koruyucu gibi görünen tek proteindir (39). Bu etki anti-MCP-1 nötralize edici antikor ile myom hücrelerinin çoğalmasının artması ile de kanıtlanmıştır.

Endotelin-1

Bir vazokonstriktör olan Endotelin-1'in DNA sentezi, hücre bölünmesi ve miyositler ile fibroblastlarda hipertrofiyi uyarıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Endotelin-1'in myom hücrelerinde normal myometrial hücrelere göre daha potent mitojenik aktivite gösterdiği ve bu etkinin PDGF ve EGF'nin etkilerinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (40).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Gentry ve arkadaşları myomlarda otolog myometrial dokuya göre artmış VEGF ekspresyonunu göstermişlerdir (41). Bu da myomlarda lokal angiogenезin büyüme ve gelişmede önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. Ancak bu artmış ekspresyonun gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur.

Human Chorionic Gonadotropin

hCG myomların gebelik sırasında hızlı büyümesinden sorumlu olabilir. hCG'nin myomlarda ve myometrial hücrelerde, hücre çoğalmasını ve PCNA ve cyclin E gibi hücre siklusu ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (42).

İnterlökin-8

Myomların hemen çevresindeki myometrial dokuda interlökin-8 ve reseptörlerinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca interlökin-8 nötralize edici antikörlerle engellendiğinde myomatöz uterusu hücre çoğalmasının inhibe edildiği bildirilmiştir (43).

Pituitary Tumor-Transforming Growth Factor-1

Son olarak bu büyüme faktörünün de myometrial hücrelerle karşılaştırıldığında myomlarda artmış ekspresyonu tespit edilmiştir ve bu artış menstrüel siklustan bağımsızdır. (44).

STERÖİD HORMONLARI VE MYOMLAR

Myomların yüksek prevalansına rağmen henüz gelişimleri ve büyümelerinin patogenezi ile ilgili çok az bilgi vardır. Her myomun tek bir miyositin klonal çoğalması sonucu oluştuğuna inanılmaktadır. Myomların hücre biyolojisiyle ilgili henüz çok az bilgi mevcut olsa da hormonlara cevap veren neoplazmlar oldukları bilinmektedir. Bunun kanıtı ise myomların menarş sonrasında ortaya çıkması, seks steroidi kullanımında artmaları ve menopoz sonrasında gerilemeleridir. Normal myometriumun myoma neoplastik dönüşümü proliferasyon ve apoptozis genlerinde meydana gelen somatik mutasyonları ve seks steroidleri ve sitokinlerle kompleks etkileşimlerini içermektedir.

Östrojen ve Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Uterin myomların gelişiminin östrojen ve nükleusta yer alan reseptörleri (ER α , ER β) ile uyarıldığı kabul edilmektedir. Myomların ER içerdikleri ilk kez 1976'da saptanmıştır. Takip eden yıllarda da bu reseptörlerin myomlarda normal myometriumu göre daha fazla olduğu izlenmiştir. Ancak bu bilgiler sonrasında östrojenlerin myom gelişimi üzerindeki etkilerini nasıl ortaya çıkardıkları sorusu gündeme gelmiştir. Bu sorunun kesin bir sonucu olmamakla birlikte bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Östrojen myom hücrelerinin çoğalmasını direk uyarabilir veya bu etkiyi progesteronun etkisini arttırarak gösterebilir (45). Östrojen myom gelişimini muhtemelen çok sayıda gen ve büyüme faktörünün ekspresyonunu değiştirerek göstermektedir. Bunlar arasında EGF ve TGF- β 1 ekspresyonunun myomlarda östradiol tedavisi

ile artışı sayılabilir (46). Ayrıca uterin myomlarla ER α polimorfizminin ilişkisi de gösterilmiştir.

Östrojenlerin myom gelişim mekanizmasındaki detaylar henüz tam olarak belirlenememiş olsa da ovülasyonu kesen ilaçların terapötik faydaları önemli ipuçları vermektedir. İlk kez 1986'da Coddington ve arkadaşları tarafından GnRH agonistlerinin myom tedavisindeki başarısından söz edilmiştir (47). Bunu takiben de pek çok çalışma ile bu hipotez desteklenmiştir.

GnRH agonistlerinin tersine SERM'lerin myom tedavisindeki yeri henüz kesin değildir. Farklı SERM'ler değişik derecelerde östrojenik ve antiöstrojenik etkiler göstermektedirler. Bir SERM olan klomifen sitrat'ın bir hastanın myomunda hızlı büyümeye sebep olduğu bildirilmiştir (48). Daha sonra tamoksifen ile ilgili ise hayvan modellerinde antagonistik etkiden bahsedilmişse de insanlarda bu etkisi gösterilememiştir.

Raloksifenin hayvan deneylerinde myom hücre çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda da postmenopozal kadınlarda myom ve toplam uterin boyutundaki azalmadan bahsedilmiştir (49). Ancak aynı çalışma premenopozal kadınlarda denendiğinde benzer etki izlenmemiştir. Bunun nedeni olarak raloksifenin fonksiyonel overlerden salınan yüksek seviyedeki östrojeni antagonize edememesi düşünülmüştür. GnRH agonist tedavisine raloksifen eklendiğinde ise plasebo eklenen gruba göre myomlarda daha belirgin bir gerileme izlenmiştir (49).

Aromataz

1994 yılında Bulun ve arkadaşları myomlarda aromataz varlığını ve myomlardan östrojen salgılandığını bildirmişlerdir. Myomlar çevre myometrial dokuya göre belirgin derecede yüksek aromataza sahiptirler ve östrojen salgılayabilirler (50). Bu östrojen intrakrin olarak etki eder ve hücre çoğalmasını sağlar. Aromataz inhibitörleri ile müdahale edildiğinde ise hücre çoğalmasının inhibe olduğu izlenmiştir (50). Myomlarda androstenedion östrona çevrilir ve östron zayıf östrojenik etkilidir. Ancak 17- β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesiyle östron biyolojik olarak aktif formu olan östradiol'e çevrilir. Aromataz inhibitörleri androstenedionun östrona çevrilmesini engeller (50). Aromataz mRNA'sı myom içeren uterusların normal myometrial dokularında tespit edilirken myom içermeyen uteruslarda izlenmemektedir. Aromataz mRNA'sı ile uterus boyutu, myom boyutu ve hasta yaşı arasında ilişki yoktur. Aromataz inhibitörleri özellikle overyan fonksiyonu olmayan postmenopozal kadınlarda myomun kendi östrojenik etkisini

baskılamak ve myomu tedavi etmek için başarılı bulunmuşlardır (51).

Progesteron, Progestinler ve Antiprogestinler

Geleneksel olarak myom gelişiminde esas uyarıcının östrojen olduğu düşünülmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar progesteronun, progestinlerin ve progesteron reseptörlerinin (PR-A, PR-B) de myomların proliferatif aktivitesine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Progesteronun myom hücrelerinde çoğalmayı hızlandırdığı ve büyüme faktörleri ile anti-apoptotik faktörlerde (EGF, bcl-2) up-regülasyona neden olduğu tespit edilmiştir (52). Myomlarda bcl-2 genlerinin ekspresyonu luteal fazda artmaktadır. Bununla birlikte ilginç bir şekilde progesteron TNF- α ve IGF-1'i inhibe etmektedir. Bu da progesteronun myomlar üzerinde hem inhibe edici hem de uyarıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir (33).

Bu bulgular sonucunda antiprogestinler myomlar için potansiyel tedavi olarak gündeme gelmiştir. RU486 PR'lerine yüksek affiniteli bir antiprogestindir. RU486 ile myomların boyutunda ve semptomlarda belirgin azalma görülmektedir (53). Hücre kültürlerinde antiprogestinlerin myomlardaki regresyona TGF- β üretimini baskılayarak neden oldukları tespit edilmiştir (46). Ancak, antiprogestinlerin ve selektif antiprogestinlerin etki mekanizmalarının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İntegrin- β 1

İntegrinler ile hücre dışı matriks (ECM) etkileşimleri; hücre yapışması düzenlenmesi, hücre büyümesi, farklılaşması ve göç sinyalleri başlatması açısından önemlidir. İntegrin β 1 hücre-ECM temas kuvvetini geliştirmek için önemli bir ligandır ve böylece hücre proliferasyonunu teşvik ettiğini göstermektedir. İntegrin- β 1 düzeyleri önemli ölçüde leiomyomal hücrelerde arttığı gösterilmiştir. ECM-integrin- β 1 sinyal bozulması leiomyom ilerlemesini engellemek için bir seçenek olabilir (54).

SONUÇ

Myomların patofizyolojisini araştıran pek çok otör tümör gelişiminde otokrin-parakrin modelin varlığına inanmaktadır. Bu modelde overyan hormonların gen ekspresyonunu düzenleyici görevleri vardır. Etkilenmiş hücreler uyarıcı ve fibrojenik sitokinler ve büyüme faktörleri üretmektedirler. TGF- β araştırılan tüm büyüme faktörleri içinde myomlarda normal myometrial dokuya göre daha fazla olan ve hormonal olarak regülasyonu hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalarda gösterilebilmiş tek büyüme faktörüdür.

Myomların hücresel biyolojisine verilen önemin artmasıyla birlikte yakın bir gelecekte myom gelişiminin patofizyolojisi aydınlatılabilir ve myomlarda cerrahi ihtiyacı azalabilir.

KAYNAKLAR

1. Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, Kimura T, Nobunaga T, Kanai T. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 40: 204-8.
2. Ligon AH, Morton CC. Genetics of leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000; 28: 235-45.
3. Matsuo H, Kurachi O, Shimomura Y. Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma. *Oncology.* 1999; 57: 49-58.
4. Chen W, Yoshida S, Ohara N. Gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix down-regulates proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression and up regulates apoptosis in association with enhanced poly (adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 884-92.
5. Kawaguchi K, Fujj S, Konishi I. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160: 637-41.
6. Laminen I., Rantala H., Helin M. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 1992; 34: 111-4.
7. Cramer SF, Robertson AL, Ziats NP. Growth potential of human uterine leiomyomas: some *in vitro* observations and their implications. *Obstet Gynecol.* 1985; 66: 36-41.
8. Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2192-8.
9. Upadhyaya NB, Doody MC, Googe PB. Histopathological changes in leiomyomata treated with leuprolide acetate. *Fertil Steril.* 1990; 54: 811-4.
10. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol.* 1985; 21: 32-41.
11. Goodman AL. Progesterone therapy in uterine fibromyoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1946; 6: 402-8.

12. Segaloff A, Weed JC, Sternberg WH. The progesterone therapy of human uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1949; 9: 1273-91.
13. Sporn MB, Todaro GJ. Autocrine secretion and malignant transformation of cells. *N Engl J Med.* 1980; 303: 878-80.
14. Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod.* 1997; 327-45.
15. Fujita M. Histological and biochemical studies on collagen in human uterine leiomyomas. *Hokkaido Igaku Zasshi.* 1985; 60: 602-15.
16. Stewart EA, Friedman AJ, Peck K. Relative overexpression of collagen type 1 and collagen type 3 messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 900-6.
17. Arici A, Sozen I. Transforming growth factor- β 3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000; 73: 1006-11.
18. Wolanska M, Sobolewski K, Drozdewicz M. Extracellular matrix components in uterine leiomyoma and their alteration during the tumour growth. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 189: 145-52.
19. Hayakawa T, Yamashita K, Ohuchi E. Cell-growth promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2). *J Cell Sci* 1994; 107: 2373-79.
20. Dou Q, Tarnuzzer RW, Williams RS. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in leiomyomata: a mechanism for gonadotrophin releasing hormone agonist-induced tumor regression. *Mol Hum Reprod.* 1997; 3: 1005-14.
21. Ma C, Chegini N. Regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors in human myometrial smooth muscle cells by TGF- β 1. *Mol Hum Reprod.* 1999; 5: 950-4.
22. Palmer SS, Haynes-Johnson D, Diehl T. Increased expression of stromelysin 3 mRNA in leiomyomas (uterine fibroids) compared with myometrium. *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5: 203-9.
23. Inagaki N, Ung L, Otani T. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 197-203.
24. Ignatz RA, Massague J. Transforming growth factor- β stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem.* 1986; 261: 4337-45.
25. Chegini N, Zhao Y, Williams RS. Human uterine tissue throughout the menstrual cycle expresses transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), TGF- β 2, TGF- β 3, and TGF- β type 2 receptor messenger ribonucleic acid and protein and contains [¹²⁵I]TGF- β 1-binding sites. *Endocrinology* . 1994; 135: 439-49.
26. Arici A, Sozen I, Olive D. Modulation of transforming growth factor- β 3 (TGF- β 3) expression in myometrium and leiomyoma. AFS (American Fertility Society) Annual Meeting Program 1994:S31-S32.
27. Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor beta 1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 76-83.
28. Lee BS, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF-beta 3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 913-20.
29. Dixon D, He H, Haseman JK. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 795-802.
30. Harrison-Woolrych ML, Stephen D, Charnock-Jones DS. Quantification of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor in human myometrium and leiomyomata using reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 1179-84.
31. Shushan A, Rojansky N, Laufer N. The AG1478 tyrosine kinase inhibitor is an effective suppressor of leiomyoma cell growth. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1957-67.
32. Barbarisi A, Petillo O, Di Lieto A. 17-beta estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *J Cell Physiol* 2001; 186: 414-24.
33. Yamada T, Nakago S, Kurachi O. Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-1 expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod.* 2004; 19: 8-15.
34. Vollenhoven BJ, Herrington AC, Healy DL. Messenger ribonucleic acid expression of the insulin-like growth factors and their binding proteins in uterine fibroids and myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1106-10.

35. Di Lieto A, De Falco M, Staibano S. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on uterine volume and vasculature and on the immunohistochemical expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) in uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2003; 22: 353-8.
36. Weir EC, Goad DI, Daifotis AG. Relative overexpression of the parathyroid hormone-related peptide gene in human leiomyomas. *Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 784-9.
37. Austin DJ, Nowak RA, Stewart EA. Onapristone suppresses prolactin production in explant cultures of leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest.* 1999; 47: 268-71.
38. Wang J, Ohara N, Takekida S. Comparative effects of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor on the growth of cultured human uterine leiomyoma cells and myometrial cells. *Hum Reprod.* 2005; 20: 1456-65.
39. Sozen I, Senturk LM, Arici A. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on monocyte chemotactic protein-1 production and macrophage infiltration in leiomyomatous uterus. *Fertil Steril.* 2001; 76: 792-6.
40. Robin P, Chouayekh S, Bole-Feysot C. Contribution of phospholipase D in endothelin-1-mediated extracellular signal-regulated kinase activation and proliferation in rat uterine leiomyoma cells. *Biol Reprod.* 2005; 72: 69-77.
41. Gentry CC, Okolo SO, Fong LF. Quantification of vascular endothelial growth factor-A in leiomyomas and adjacent myometrium. *Clin Sci.* 2001; 101: 691-5.
42. Horiuchi A, Nikaido T, Yoshizawa T. HCG promotes proliferation of uterine leiomyoma cells more strongly than that of myometrial smooth muscle cells in vitro. *Mol Hum Reprod.* 2000; 6: 523-8.
43. Senturk LM, Sozen I, Gutierrez L. Interleukin-8 production and interleukin-8 receptor expression in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 559-66.
44. Tsai SJ, Lin SJ, Cheng YM. Expression and functional analysis of pituitary tumor transforming growth factor-1 in uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3715-23.
45. Walker CL. Role of hormonal and reproductive factors in the etiology and treatment of uterine leiomyoma. *Recent Prog Horm Res.* 2002; 57: 277-94.
46. Chegini N, Ma C, Tang XM. Effects of GnRH analogues, add-back steroid therapy, antiestrogen and antiprogestins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor-beta expression. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8: 1071-8.
47. Coddington CC, Collins RL, Shawker TH. Long-acting gonadotropin hormone-releasing hormone analog used to treat uteri. *Fertil Steril.* 1986; 45: 624-9.
48. Frankel T, Benjamin F. Rapid enlargement of a uterine fibroid after clomiphene therapy. *J Obstet Gynaecol Br Common.* 1973; 80: 764.
49. Palomba S, Russo T, Orio F. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod.* 2002; 17: 3213-9.
50. Sumitani H, Shozu M, Segawa T. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology.* 2000; 141: 3852-61.
51. Shozu M, Murakami K, Segawa T. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril.* 2003; 79: 628-31.
52. Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids.* 2003; 68: 817-24.
53. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 1331-6.
54. Chen HM, Lyin YH. Overexpression of integrin- β 1 in leiomyoma promotes cell spreading and proliferation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(5): 837-46.

Yazışma Adresi:

Dr. Osman KÖSE

Yenimahalle Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Yenimahalle, Ankara

Tel: (0312) 587 2214

E-posta: dr.osmankose2004@mynet.com