

BÖLÜM 25

UTERUS MYOMLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Cenk Mustafa GÜVEN¹

GİRİŞ

Aynı zamanda uterin fibroid ya da leiomyom olarak bilinen uterin myomlar kadın genital sisteminin en sık görülen tümörlerdir (1). Histopatolojik olarak uterusun myometriyum tabakasındaki düz kas hücreleri ve fibroblastlardan kaynaklanan iyi huylu neoplasmlar olan myomlar, genellikle üreme çağındaki kadınlarda ortaya çıkarak, sebebiyet verdikleri klinik durumlar nedeniyle sağlık sistemleri üzerinde yük oluştururlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık olarak 240.000 histerektomi ve 30.000 myomektomi operasyonunun gerekçesi olarak bildirilmişlerdir (3,4). Dünya genelinde de durum pek farklı olmayıp sezaryen sonrası uygulanan en sık jinekolojik operasyonların nedeni uterus myomudur (3,4).

EPİDEMİYOLOJİ;

Uterin myomlar, kadınlarda açık ara en sık görülen iyi huylu tümör olmakla beraber gerçek insidansı ve prevalansı hakkında net bir bilgi ortaya koymak zor olmaktadır. Bu durum en önemli sebebi olarak epidemiyolojik çalışmaların genellikle semptomatik kadınlarda yapılmış olması ileri sürülmüştür (5). Bununla birlikte yapılan popülasyon temelli, rutin jinekolojik muayene ya da ultrasonografik incelemeye dayanan bazı çalışmalarda çeşitli rakamlar ortaya konmuştur. "Nurse Health Study" olarak bilenen geniş 25-44 yaşlarındaki 4 yıllık takibiyle ortaya çıkan bir çalışmada (6), yaşa standardize edilmiş uterus myomu insidansı, siyahi kökenli kadınlarda 30.6 ve beyaz kadınlarda 8.9 olacak şekilde, ortalama olarak 1000 kadın yılında 9.2 olarak bildirilmiştir. Ayrıca Avrupa genelinde myom ile ilişkili semptomlar gösteren 1756 hastadaki kesitsel analizde myom sıklığı %12-24 arasında olarak bildirilmiştir (7). Bununla

¹ Op. Dr., Özel İzmir Can Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, drcenkmustafa@gmail.com.

birlikte 18-30 yaş aralığındaki asemptomatik kadınlarda ultrason taraması ile yapılan bir analizde uterus myom prevalansı siyahi kadınlarda %26 beyaz kadınlarda %7 olarak rapor edilmiştir (8). Üreme yaş dönemi boyunca myom prevalansı giderek artmaktadır. Prepuberal kızlarda rapor edilen myom vakası olmamakla birlikte adolesanlarda nadiren görülebilirler (9). Eldeki veriler yorumlanacak olursa 45 yaş üstü kadınlarda yaşam boyu uterus myomuna sahip olma riski %60'ın üstündedir denebilir (10).

RİSK FAKTÖRLERİ;

İlk defa Matthew Bailey tarafından 1793'te tanımlanan myomlar, oldukça geniş bir risk spektruma sahiptir (11). Konu hakkında yapılan çok sayıda prospektif longitudinal çalışmalar olsa da örneklem seçimindeki taraflılık veri güvenilirliğini azaltmaktadır.

Yaş; Uterin myomların insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Üreme çağındaki kadınların %20-25'inde ve 40 yaş üstü kadınların ise 530-40'ında myom tanısı konmaktadır (12). Erken menarş bariz olarak artmış myom geliştirme riski ile birlikte (13). Bunun yanında geç menopoz yaşı uzun süre gonadal steroidlere maruz kalınması sebebiyle muhtemel bir myom risk faktörü olarak düşünülmüş ama yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu durumu kanıtlayamamıştır (13).

Etnisite; Myomlar en sıklıkla siyahilerde ve en nadir olarak Asyalılarda görülür (11). Genelleyecek olursak siyahilerde yaşam boyu myom geliştirme riski, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak beyaz kadınlara göre 2.9 kat daha fazladır. Bununla birlikte siyahi kadınlar daha erken yaşta uterus myomu tanısı almakta, myomları genellikle multiple olmakta ve diğer etnik gruplara göre daha ağır klinik semptomlar göstermektedirler (14). Ayrıca siyahi kadınlarda mtom büyüme hızları diğer etnik gruplara göre daha fazla ve myomlara cerrahi uygulama oranı daha yüksektir (15). Yine gebelik sonrası görülen myom boyutlarında regresyon siyahi kadınlarda beyaz kadınlara göre daha az olmaktadır (16).

Bununla birlikte bu durumun dolaşımdaki estrogen seviyeleri ya da estrogen metabolizmasındaki ırksal farklılıklara bağlı olup olmadığı belli değildir. Literatürde bu durum ile ilgili nadir çalışmalardan birinde micro-RNA'ları aberran ekspresyonu myom gelişimindeki muhtemel moleküler mekanizma olarak öne sürülmüştür (14). Mikro-RNA'lar ayrı etnik gruplarda belirgin farklılıklar

gösteren, küçük protein kodlama özelliği olmayan ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol alan bir RNA sınıfıdır (17). Wang ve arkadaşları myomlu hastalar ile myomu almaya yaş uyumlu kontrol grubu kadınlarda yaptıkları değerlendirmede myomu olan siyahi kadınların beyaz kadınlara göre bazı mikroRNA tiplerini 2 kat daha fazla eksprese ettiklerini rapor etmiştir (18). Hispanik ve Asyalı kadınlarda ise bu RNA ekspresyonları sitahi ve beyaz kadınların arasında konumlanmıştır (18). Farklı ırk grupları arasında myom geliştirme risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar tanı ve tedavide yeni ve etkin yaklaşımların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Genetik; Genetik farklılıklar uterin myomların gelişiminde oldukça önemli yer tutan risk faktörlerindedir (11). Uterus myomu geliştirme açısından yaş, ırk ya da çevresel faktörler gibi benzer diğer risk faktörlerine sahip kadınların myom geliştirme durumlarındaki farklılıklar, bazı kadınların genetik olarak uterus myomuna sahip olmaya daha meyilli olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte birinci derece akrabasında myom bulunan kadınların, yakın akrabalarında myom bulunmayan kadınlara göre daha yüksek myom riskine sahip olması, uterin myom gelişimindeki genetik faktörlere dikkat çekmektedir (19).

Ayrıca myom gelişimi açısından monozigot ikizlerde dizigotik ikizlere oranla daha fazla oranda bir uyumluluk söz konusudur (19). Kromozomal anomaliler sık karşılaşılmakla birlikte myomlar çoğunlukla ökaryottur ve en sık karyotip 46XY dir. En sık karşılaşılan anöploidi kromozom 12 de görülür (11). Translokasyonlardan en sık 12-14. kromozomlar arasındaki translokasyon onu takiben 6-7 kromozomlar arası translokasyondur (11).

Uterin myom hücrelerinde yapılan genetik incelemelerde, yaklaşık %40 vada spesifik kromozal anomali tespit edilmiştir (20). Ayrıca aynı uterustaki farklı myomlardan yapılan sitogenetik farklı kromozomal değişiklikleri işaret ettiğinden her bir myomun diğerlerinden bağımsız gelişebileceğini göstermiştir.

Uterus myomlarında en sık bulunan somatik genetik mutasyon, MED12 (Mediator Kompleks Alt ünitesi 12) kodlayan genlerdeki mutasyondur (21). Myomların %70'inin X kromozomu üzerinde lokalize bir gen olan MED12 de heterozigot mutasyonlar ile ilgilidir. Mutasyonların çoğunun exon 2 de bulunduğu tespit edilmiştir. MED12 gen mutasyonu bulunan myomlar daha küçük boyutlu olmaya meyillidirler (22)

Daha sonra sıklık sırasıyla yüksek mobiliteli AT-kanca 1 ve 2 (HMGA1 ve HMGA2), kollagen tip V alfa-5 ve alfa-6 (COL4A5 ve COL4A6) genlerindeki mutasyonlar gelir. (21,22).

Fumarat redüktaz (FH) genindeki kalıtsal mutasyonlar ayrıca myom gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (23). Bu gendeki mutasyonlar, herediter leiomyomatosis ve renal hücreli kanser sendromu (HLRCC) dışında, kutanöz ve uterin leiomyomalar ve renal hücreli kanserin agresif bir formu ile karakterize, nadir bir otozomal dominant sendromla da karakterizedir. HLRCC sendromundaki hastalarda ayrıca artmış uterin sarkom riski mevcuttur.

Obstetrik Öykü: Uterus myomu ve parite arasındaki ters bağıntı net olarak ortaya konmuştur (11). Ayrıca term gebelik sayısı arttıkça myom geliştirme riski azalmaktadır (13). Ayrıca bazı çalışmalarda ilk doğumun ileri yaşlarda olması azalmış risk ile uzamış aralıklı doğumlarda riak artmış olarak rapor edilmiştir (13).

Parite ve myom riski arasındaki ilişki hem hormonal hem de non hormonal mekanizmalar ile açıklanabilir. Gebelik menstrüel döngüyü sayısının azalması anlamına gelir, terme ulaşan gebelik, uterus dokusunda steroid hormonlar ve büyüme faktörleri açısından önemli değişimlere neden olur.

Termeye ulaşmayan gebeliklerin myom oluşum riskindeki azalma ile birlikte olmadığı bildirilmiştir (24). Ayrıca, laktasyonda baskılanan over fonksiyonlarının etkisine işaret edecek şekilde emzirme ile myom oluşumu arasında negatif bağıntı vardır (24). Bunun yanında siyahi kadınlarda ne laktasyon ne de laktasyon süresini myom oluşumu açısından koruyucu olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır (13).

Hormonal Faktörler; Myomların neredeyse sadece üreme döneminde görülmesi sebebiyle, gonadal steroidlerin myom patogenezindeki etkileri oldukça iyi bilinen bir durumdur. Deneysel ve klinik çalışmalarda östrojen ve progesteronun myom oluşumu ve gelişiminde belirgin etkisi gösterilmiştir (13). Gonadal steroidlerden progesteron diğer steroid olan estrojene göre myom gelişiminde daha fazla etkili olan hormondur (25). Myomu olmayan kadınların uterus myometriyum tabakasındaki hücrelerle kıyasla, myomlu düz kas hücreleri daha fazla progesteron reseptörü eksprese ederler. Özellikle progesteron reseptörünün PR-A isoformu hem leiomyomlarda hem de myometriyumda baskındır (26). Estrojenler özellikle alfa reseptörleri üzerinden myom gelişimini etkilerler. Tüm myomlarda estrojen reseptör alfa up-regüle

haldedir (27). Bunun yanında myom vakalarında estrojen reseptör beta ise sadece bazı etnik gruplarda upregüle haldedir. CYP19 gen lokusunda kodlanan, androjenleri estrojenlere dönüşümünü katalize eden Aromataz enzimi, leiomyomlarda östrojen cevabında önemli rol oynuyor görünmektedir. Aromataz enzimi normal myometriyuma göre leiomyoma hücrelerinde upregüle haldedir (28). Aromataz enzimini kodlayan CYP19 transkripsiyonu çok farklı etkenlerce kontrol altında olup etnik ve ırksal farklı düzenleyiciler de fonksiyon görmektedir. Örnek olarak siyahiler CYP19 mRNA sının daha fazla ekspresyonuna neden olacak şekilde proksimal II aromataz bölgeyi farklı kullanır (29).

Bununla birlikte steroid hormon metabolizmasını bozan kimyasalların uterus myom gelişmesindeki rolünün açık olması steroid hormon ve myomlar arasındaki ilişkinin başka bir kanıtıdır.

Erken menarş daha uzun süre dolaşımında gonadal steroid bulunması sebebiyle uterus myomları için risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (13). Progesteron myom gelişiminde östrojenin etkisini arttırma üzerinden oldukça önemli bir rol oynar. Bu bağlantı sebebiyle, asoprisinil, ulipristal ve telapristone gibi selektif progesteron reseptör modülatörleri uterus myomlarının tedavisinde potansiyelleri açısından araştırılmaktadır (30). Bu anlamda uterus myomlarının medikal tedavisi açısından, Ulipristal (UPA) ile umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (30). PEARL 1 ve PEARL II isimli randomize kontrollü çalışmalarda UPA, 5mg/gün den 3 aylık tedavi sonrası kırmızı hücre sayısını arttırırıp, myom çapını küçültmüş ve kanamayı azaltmıştır (30). BU sebeple UPA bazı ülkelerde miyomların preoperatif tedavisinde 3 aylık periyod için kullanım için onat almıştır.

Ayrıca myom gelişme riski artmış serum LH değerleri ile birlikte (20). Mevcut literatür verileri polikistik over sendromu ve uterus myomları arasında pozitif bir korelasyona işaret etmektedir (31). Özellikle siyahi polikistik over sendromu tanılı kadınlarda, polikistik over tanılı olmayanlara oranla %65'lik artmış myom görülme insidansı mevcuttur (31). Myom gelişme riski ve polikistik over sendromunarasındaki ilişkiye rağmen arasındaki, myom gelişimi ile metabolik sendrom arasında bir bağ kurulamamıştır (31)

Eksojen Hormon Kullanımı; Standart ya da düşük doz oral kontraseptif (≤ 35 mcg ethinyl estradiol/gün) kullanımı, uterus myomlarının büyümesine neden olmuyor gibi görünmektedir (32). Bu yüzden myomlu hastalarda düşük doz oral kontra septif kullanımı kontrednike değildir. Bununla birlikte, "Nur-

ses' Health Study" isimli bir çalışmada erken yaşta (13-16 yaş) oral kontraseptif maruziyeti myom gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (33).

Uzun etkili sadece progesteron içeren, depo medroksiprogetseron (DMPA) gibi kontradeptifler, myom gelişimine karşı koruyu gibi durmaktadır (32). Progesteron içeren rahim içi araçların uterus myomları üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalar myom çapında küçük azalmalar olduğunu rapor etmişlerdir (34). Fakat henüz myom gelişimi ve progesteron içeren rahim içi araçların ilikisi net değildir.

Postmenopozal dönemde, östrojen progetseron kombine ya da sadece östrojen içeren ilaç olması farkmetsizin, postmenopozal hormon replasman tedavisi uterus myomlarının büyümemesinde artışla beraberdir (13).

Besinlerde, özellikle fito mstgrojenlere yüksek dozda maruz kalma ile uterus myomları arasındaki ilişki belirsizdir (13). Bunula birlikte DES'e prenatal maruziyet artmış uterus myomu riski ile ilişkilendirilmiştir. Ovulasyon indüksiyonu ile uterus myomu çaplarında artış arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. In vitro fertilizasyon uygulanan hastaların, yüksek yanıtı olanlarında düşük yanıtı olanlarına oranla azalmış myom riski rapor edilmiştir (35).

Obesite; Obesite ile myom gelişimi arasında net bir ilişki vardır (31). Uterus myomları ve obesite arasındaki bağıntı ırksal farklılıklardan bağımsız olarak ortaya çıkar (13). Ayrıca obes DM li hastalarda da artmış myom sıklığı bildirilmiştir (31). Myom gelişimi açısından obesite ve DM arasındaki ortak mekanizma insülin resistansı ve buna bağlı artmış insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1) ve androjen seviyeleri ile ilgilidir (11).

Artmış vücut kitle indexi ve uterus myomları arasındaki ilişki aynı zamanda obes kadınların periferik yağ dokusunda androjenlerden aromatisasyonla oluşan artmış dolaşım salımlı östrojenlerin varlığıyla açıklanabilir (36). Ama obesite ve myom gelişimi arasındaki tek bağıntı serumda artmış östrojen, androjen ya da IGF-1 değildir. Aynı zamanda sex hormon bağlayıcı globülin isimli, steroid taşıyıcı proteinin karaciğerden yetersiz salınımı östrojen ve androjenlerin biyoyararlanımını potansiyalize eder (36).

Bunun yanında obesite ve myom gelişimi riski arasında doğrudan değil istatistik olarak lineer olmayan ters J-tipinde bir ilişki vardır (37). Bu bağıntı parite, obesitenin yayılımı ve tanı ikilemleriyle alakalı görünmektedir. Ayrıca ergenlik döneminde kilo alımı ve uterus myomu gelişimi riski arasında psitif bir bağıntı vardır (13).

Sistemik ve Bölgesel Hastalıklar; Hipertansiyon ve uterus myomları arasında doğrudan bir ilişki vardır. Risk hipertansiyonun ciddiyeti ve süresi ile de alakalıdır (38). Hipertansiyon, uterus myomu ilişkisi anjiotensin-dönüştürücü enzim üzerinden yürüyor olabilir (38). Boyton tarafından yapılan bir çalışmada anti hipertansif kullanımından bağımsız olarak, myom riski ile diyastolik yüksek kan basıncı arasında ilişki olduğunu rapor etmiştir (39). Bu bağıntı çalışmanın yazarları tarafından, yüksek basınç sebebiyle uterin damar yatağındaki hasar ve ona bağlı sitokin salınımına atfedilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar diabetes mellitus ile uterin myomlar arasında bağıntıya işaret etmektedir (11,13-17). Her ne kadar deneysel çalışmalar, IGF-1'in hücre kültüründe myom hücrelerini proliferate ettiğini göstermiş olsada, klinik çalışmalar myom riski ile IGF-1'in plasma seviyeleri arasında bir bağlantı gösterememiştir (40). Yine çalışmada hem siyahi hem de beyaz kadınlarda dolaşımdaki insülin seviyeleri ile myom varlığı arasında bir bağlantı yoktur (40). Daha ötesi artmış insülin seviyeleri, özellikle siyahilerde büyük myom gelişimi açısından koruyucudur. Myomun büyümesi açısından diyabetin önleyici olması durumu, diabetik sistemik vasküler disfonksiyona bağlanmaktadır.

Uterus enfeksiyonları ya da irritasyonlarından sonra, daha önceleri artmış myom riski ile irtibatlı sayılsa da daha güncel çalışmalar böyle bir bağlantı saptamamış hatta bir çalışmada klamaidyal enfeksiyon ile myom gelişimi arasında bir ters bir ilişki olduğu bulunmuştur (41) ayrıca servikal neoplasi ile alakalı faktörler azalmış risk ile birliktedir (42).

Perineal talk kullanımı bir çalışmada potansiyel bir myom riski arttırıcı irritan olarak incelenmiştir. Bu vaka kontrollü çalışmada myom riski ile, talk kullanımının hem sıklığı hem de maruziyet süresi arasındna ilişki bulunmuştur (38). Bir başka vaka kontrollü çalışmada Chagas hastalığı ile myom ya da prolapsus sebebiyle cerrahiye yönlendirilen beyaz multipar kadınlarda myom gelişimi açısından bağlantı olduğu rapor edilmiştir (43). Ayrıca Faerstein, pelvik inflamatuvar hastalık episodlarının sıklığı ile myom gelişme riski arasında doz bağımlı bir bağlantı olduğunu rapor etmiştir (38). Aynı çalışmada genital herpes ya da genital kondilomlar ile myom gelişimi arasında bir bağ kurulamamıştır (38).

Diet ve Yaşam Şekli; Genel anlamda kişisel diet özelliklerinin myom gelişimi üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalar seçim ikilemleri yüzünden kesinlikten uzaktır (13). Ayrıca ırksal özellikler diet faktörlerinin etkisini de-

ğiştirebilmektedir. Örneğin siyahiler daha az meyve, sebze vitamin ve mineral desteği aldığı için myomlar onlarda daha sıktır. Özellikle vitamin A ve D myom gelişimi açısından koruyucudur. Soya içerikli gıdaların myom gelişimi ile ters ilişkili olduğu öne sürülmüştür (36).

Güncel literatür kırmızı etten zengin beslenme ile myom insidansı arasında positif bir irtibattan bahsetmektedir (44). Bir siyahilerde diyetteki hyağ miktarı ve myom riskini araştıran bir çalışmada, özellikle deniz ürünü kaynaklı yağ asitleri olacak şekilde uzun zincir omega-3 tüketiminin artmış myom insidansı ile birlikte olduğu saptanmıştır. Kara-etli balıklar esas yağ asiti kaynağıdır. Fakat bu çalışmada total yağ tüketimi ve yağ tipleri ile myom riski bağıntısı saptanamamıştır.

Özellikle meyve olacak şekilde, sebze ve meyveden zengin beslenmenin myom riskini düşürdüğü saptanmıştır (45). Yüksek miktarda limonsu meyveler tüketen kadınlarda myom geliştirme riski azalmaktadır.

Süt ya da tereyağı gibi mandıra ürünleri ile myom riski arasında bir bağıntı bulunamamıştır (46). Hatta araştırmacılar kalsiyum, fosfor ve kalsiyum/fosfor oranı ile myom riski arasında negatif bir bağıntı bulmuşlardır. Ayrıca hem yağlı hem de az yağlı süt tüketimi ile myom riski arasında negatif bağıntı olduğu iddia edilmiştir. Bu durumun ırksal özelliklerden etkilenip etkilenmediği belli değildir.

Mikronütrienlerin myom oluşumu ve gelişimi üzerine olan etkileri hakkında sınırlı sayıda bilgi olup net mekanizma hakkında veri yoktur. Bununla birlikte C, E ya da folik asit vitaminlerinin diette alımı ile yom riski arasında bir bağıntı tespit edilmemiştir (46). Ayrıca B6, B12 ve E vitamini tüketilmesiyle myom gelişimi arasında bir bağıntı saptanamamıştır.

Vitamin D eksikliği hem siyahi hem de beyaz kadınlarda myom gelişimi açısından potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (40). D vitamini, yağda çözünen steroid menşeli, prekürsör bir molekülden güneş ışığı etkisiyle deride sentezlenen ya da süt ürünlerinden alınan bir vitamindir. Laboratuvar ve hayvan çalışmaları Vitamin D3'ün myom büyümesini inhibe ettiği ve apoptosisi indüklediğini göstermiştir. Siyahilerde daha fazla vitamin D eksikliği görülmesi artmış myom risklerini açıklayabilir.

Myomlar ve A vitamini arasındaki ilişkiyi analiz eden nadir sayıda çalışma vardır. Martin A vitaminin. serum seviyeleri ile myom gelişimi arasında doz bağımlı bir irtibat olduğunu göstermişlerdir (47). Buna karşın bir başka ça-

lişmada, siyahi kadınlarda diyetle A vitamini tüketimi ile myom gelişim riski arasında negatif bir bağlantı ortaya konmuştur (45). Faka bu bağlantı A vitamini diğer kaynaklar açısından bit kıtlık olup sadece hayvansal kaynaklardan alındığında ortaya çıkmaktadır. O yüzden bağlantı başka sebepler yüzünden olabilir. Karotenoidler çoğu meyve ve sebze de bulunan yağda çözünen pigmentlerdir (48). İçlerinden likopen hiç A vitamini aktivitesi göstermeden en güçlü antioksidan etkiyi gösteren, bazıları Provitamin A aktivitesine sahip güçlü antioksidanlardır. Hayvan çalışmaları likopenden ile desteklenen beslenmenin, doz bağımlı olarak myom çap ve sayısının azalttığını göstermiştir (49). Bununla birlikte insanlarda myom büyümesi ve likopen arasındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalar çok azdır.

Myom sıklığının Asyalı kadınlarda diğer ırklara göre daha az görülmesi, isoflavonlardan zengin soya ürünleri tüketmelerine bağlanmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda flavonoidlerin myom hücrelerini inhibe ederek apoptoza sürüklediği saptanmış (50), fakat yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu bağlantıyı net ortaya koyamamıştır (36). Yine bazı hayvan deneylerinde yeşil çay ekstratlarının myom hücrelerinin proliferasyonlarını inhibe edip apoptosisi inhibe ettiğini göstermiştir (51).

Mevcut literatür hem kafeinin hem de alkolün endojen hormon seviyelerini değiştirebileceğine işaret etmektedir (13). Alkol tüketimi myom riskini arttırmaktadır (52). Yapılan çalışmalarda bira tüketiminin myom gelişimi açısından şarap tüketimine göre daha yüksek risk taşıdığı da gösterilmiştir (52). Sadece şarap tüketimi ile yapılan çalışmalar myom ile risk artışı işaret etmemiştir (46).

Kahve ve kafein tüketimi ile siyahi kadınlardaki myom gelişme riski arasında bir bağlantı saptanamamıştır (53).

Diğer Faktörler; Daha erken tarihli epidemiyolojik çalışmalar, mevcut içiciler ya da sigarayı bırakmış olanlarda hiç içmemiş olanlara göre %20-50 oranında myom gelişme risk azalması olduğunu söylerken (13) yeni yayınlar sigara kullanımı ve myom riski ile alakalı çalışmalar net sonuçlar vermemektedir (52).

Düzenli egzersiz yapan ve normal kilolu kadınlarda daha az myom geliştirme riski olduğu rapor edilmektedir (53)

Her ne kadar bu konuda yetersiz veri olsa da, psikolojik stress myom gelişimi açısından potansiyel bir risk taşıyabilir (54). Stres, bir stres hormonu olan kortizolün yükselip hipotalomo-hipofizer-adrenal aksın aktivasyonuna

ve sonuç olarak dolaşımdaki östrojen ve progesteron seviyelerinde artışa neden olarak myom formasyonuna yol açabilir (54). Hatta siyahilerin ırk ayrımı sebebiyle daha fazla stres altında oldukları ve bu yüzden myom geliştirme risklerinin bu yüzden yüksek olabileceği öne sürülmektedir (54). Asyalılarda stres ve myom riski arasında bir bağlantı saptanmamıştır (36).

Myom gelişiminin radyasyon gibi bazı çevresel faktörlerden etkilenebileceğine inanılmaktadır. Atom bombası patlaması sonrası sağ kalan kadınlarda daha fazla myom gelişme riski rapor edilmiştir (55).

SONUÇ

Uterin myomların epidemiyolojisinde genetik faktörlerden, diyet ve beslenme durumuna, epigenetik mekanizmalardan toksin maruziyetine kafar birçok faktör rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2015;372:1646–1655.
2. Holdsworth-Carson SJ, Zaitseva M, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues. *Mol Hum Reprod*. 2014 Mar;20(3):250-9. doi: 10.1093/molehr/gat083.
3. Myers ER, Barber MW, Couchman GM, et al. Management of Uterine Fibroids. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2001 Jul. (Evidence Reports/Technology Assessments, No. 34.)
4. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, et al. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000–2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:34.e1–34.e7.
5. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER, Brocks M, Dune T, Cohen LS. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): A pilot study. *Fertil Steril*. 2013;99:1951–1957.
6. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*. 1997 Dec;90(6):967-73. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00534-6.
7. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Sep;152(1):96-102. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.012.
8. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER, Brocks M, Dune T, Cohen LS. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil Steril*. 2013 Jun;99(7):1951-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.017. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23498888; PMCID: PMC4465811.
9. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):100-7. doi: 10.1067/mob.2003.99. PMID: 12548202.
10. Day BD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–107.

11. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):571–588
12. Duhan N. Current and emerging treatments of uterine myoma- an update. *Int J Womens Health.* 2011;3:231–241.
13. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Uterine leiomyomata. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, editors. *Women and Health.* San Diego: Academic Press; 2013. pp. 285–306.
14. Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC, Kupperman M, Washington AE. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):514–521.
15. Huyck KL, Panhuysen CI, Cuenco KT, Zhang J, Goldhammer H, Jones ES, Somasundaram P, Lynch AM, Harlow BL, Lee H, Stewart EA, Morton CC. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Feb;198(2):168.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.038. PMID: 18226615; PMCID: PMC2265083.
16. Sparic R. Uterine myomas in pregnancy, childbirth and the puerperium. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(1-2):118–124.
17. Alvarez-Garcia I, Miska EA. MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development.* 2005;132:4653–4662.
18. Othman EE, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):589-601. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.01.014
19. Luoto R, Kaprio J, Rutanen EM, Taipale P, Perola M, Koskenvuo M. Heritability and risk factors of uterine fibroids--the Finnish Twin Cohort study. *Maturitas* 2000;37:15–26.
20. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril.* 2016;9(4):424-435. doi:10.22074/ijfs.2015.4599
21. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1344-55. doi: 10.1056/NEJMra1209993. PMID: 24088094.
22. Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, Gentile M, Yan J, Enge M, Taipale M, Aavikko M, Katainen R, Virolainen E, Böhling T, Koski TA, Launonen V, Sjöberg J, Taipale J, Vahteristo P, Aaltonen LA. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science.* 2011 Oct 14;334(6053):252-5. doi: 10.1126/science.1208930. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21868628.
23. Mehine M, Kaasinen E, Mäkinen N, Katainen R, Kämpjärvi K, Pitkänen E, Heinonen HR, Bützow R, Kilpivaara O, Kuosmanen A, Ristolainen H, Gentile M, Sjöberg J, Vahteristo P, Aaltonen LA. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med.* 2013 Jul 4;369(1):43-53. doi: 10.1056/NEJMoa1302736. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23738515.
24. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer SA. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2703–2707.
25. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology.* 2010 Jun;151(6):2433-42. doi: 10.1210/en.2009-1225. Epub 2010 Apr 7. PMID: 20375184; PMCID: PMC2875812.
26. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, Erickson TE, Warner C, Keenan EJ, Clinton GM. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jul;169(1):78-85. doi: 10.1016/0002-9378(93)90135-6. PMID: 8333481.
27. Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Warner C, Clinton GM. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jun;80(6):1876-81. doi: 10.1210/jcem.80.6.7775635. PMID: 7775635.

28. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Mar;78(3):736-43. doi: 10.1210/jcem.78.3.8126151. PMID: 8126151.
29. Imir AG, Lin Z, Yin P, Deb S, Yilmaz B, Cetin M, Cetin A, Bulun SE. Aromatase expression in uterine leiomyomata is regulated primarily by proximal promoters I.3/II. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1979-82. doi: 10.1210/jc.2006-2482. Epub 2007 Mar 6. PMID: 17341559.
30. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(5):409-420.
31. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Polycystic ovary syndrome and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2007;87(5):1108-1115.
32. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2004 Jan 15;159(2):113-23. doi: 10.1093/aje/kwh016. PMID: 14718211; PMCID: PMC1847588.
33. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, Stampfer MJ, Hunter DJ. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 1998 Sep;70(3):432-9. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00208-8. PMID: 9757871.
34. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Haberal A, Kaplan M. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: a 1-year follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 Nov-Dec;15(6):735-8. doi: 10.1016/j.jmig.2008.08.011. PMID: 18971138.
35. Klip H, van Leeuwen FE, Schats R, Burger CW; OMEGA Project Group. Risk of benign gynaecological diseases and hormonal disorders according to responsiveness to ovarian stimulation in IVF: a follow-up study of 8714 women. *Hum Reprod.* 2003 Sep;18(9):1951-8. doi: 10.1093/humrep/deg358. PMID: 12923156.
36. He Y, Zeng Q, Dong S, Qin L, Li G, Wang P. Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case control study in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(1):109-117.
37. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, Harlow BL, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Influence on body size and body fat distribution on the risk of uterine leiomyomata in U.S. Black Women. *Epidemiology.* 2005;16(3):346-354.
38. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol.* 2001 Jan 1;153(1):11-9. doi: 10.1093/aje/153.1.11. PMID: 11159140.
39. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards J, Malspeis S, Missmer SA, Wright R. A prospective study of hypertension and risk of uterine leiomyomata. *Am J Epidemiol.* 2005;161(7):628-638.
40. Baird DD, Travlos G, Wilson R, Dunson DB, Hill MC, D'Alisio AA, et al. Uterine leiomyomata in relation to insulin-like growth factor-I, insulin and diabetes. *Epidemiology.* 2009;20(4):604-610.
41. Moore KR, Smith JS, Cole SR, Dittmer DP, Schoenbach VJ, Baird DD. Chlamydia trachomatis Seroprevalence and Ultrasound-Diagnosed Uterine Fibroids in a Large Population of Young African-American Women. *Am J Epidemiol.* 2018 Feb 1;187(2):278-286. doi: 10.1093/aje/kwx231. PMID: 28637238; PMCID: PMC5860578.
42. Moore KR, Smith JS, Laughlin-Tommaso SK, Baird DD. Cervical neoplasia-related factors and decreased prevalence of uterine fibroids among a cohort of African American women. *Fertil Steril.* 2014 Jan;101(1):208-14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.021. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24268705; PMCID: PMC3880401.

43. Murta EF, Oliveira GP, Prado Fde O, De Souza MA, Tavares Murta BM, Adad SJ. Association of uterine leiomyoma and Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(3):321–324.
44. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril.* 2007;87(4):725–736.
45. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Boggs DA, Rosenberg L. Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1620–1631.
46. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol.*
47. Martin CL, Huber LR, Thompson ME, Racine EF. Serum micronutrient concentrations and risk for uterine fibroids. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20(6):915–922
48. Terry KL, Missmer SA, Hankinson SE, Willett WC, De Vivo I. Lycopene and other carotenoid intake in relation to risk of uterine leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):37, e1-e8.
49. Sahin K, Ozercan R, Onderci M, Sahin N, Gursu MF, Khachik F, et al. Lycopene supplementation prevents the development of spontaneous smooth muscle tumors in the oviduct in Japanese quail. *Nutr Cancer.* 2004;50(2):181–189.
50. Nagata C, Nakamura K, Oba S, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Association of intakes of fat, dietary fibre, soya isoflavones and alcohol with uterine fibroids in Japanese women. *Br J Nutr.* 2009;101(10):1427–1431.
51. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery- Rice V, Sharan C, Rajaratnam V, et al. Green tea extract inhibits proliferation of uterine leiomyoma cells in vitro and in nude mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(3):289. e1-e9.
52. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LA, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health study. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1746–1754.
53. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril.* 2007;87(4):725–736.
54. Vines AI, TA M, Esserman DA. The association between self-reported major life events and the presence of uterine fibroids. *Womens Health Issues.* 2010;20(4):294–298.
55. Kawamura S, Kasagi F, Kodama K, Fujiwara S, Yamada M, Ohama K, et al. Prevalence of uterine myoma detected by ultrasound examination in the atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 1997;147(6):753–758.