

MYOM, İNFERTİLİTE ve YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Gürkan BOZDAĞ¹, Hulusi ZEYNELOĞLU²

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Myom ve fertilitte etkileşimi üzerine tartışmalar uzun bir süredir devam etmektedir. Son derece tartışmalı bir konu üzerine halen fikir birliğine varılamamasının esas nedeni ise randomize, kontrollü çalışmaların eksikliğinden kaynaklanmaktadır. İlk bakışta mevcut retrospektif-gözlemsel ve az sayıdaki prospektif-gözlemsel çalışmalar irdelendiğinde myomun fertilitte üzerine hem gebe kalabilme, hem de gebeliğin devamı açısından olumsuz bir etkisinin olabileceği söylenebilir. Submüköz veya endometrial kaviteye bası yapan intramural yerleşimli myomların varlığında bu etki daha belirgin iken endometriuma bası yapmayan intramural myom vakalarında bu etki mevcut olmakla birlikte daha zayıf bir bilimsel veriye dayanmaktadır. Eldeki literatür verileri incelendiğinde submüköz ve kaviteye bası yapan myom varlığında spontan veya yardımcı üreme teknikleri (YÜT) öncesi myomektomi nispeten rahatlıkla önerilirken, sadece intramural komponenti olan vakalarda rutin myomektomi önermek için yeterli bilgi birikimi mevcut değildir. Bu derlemede myomun spontan ve YÜT gebelik oranları ile ilişkisi ve gebeliğin devamı üzerine etkisi irdelenecek, tedaviye karar verilmesi durumunda hangi yaklaşımın hasta yararına olabileceği güncel çalışmalar ışığında tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: abortus, gebelik, infertilite, Myom, yardımcı üreme teknikleri

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2009; Cilt: 6 Sayı: 4 Sayfa: 243- 9

SUMMARY

MYOM, INFERTILITY AND ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

There is an ongoing debate about the effect of leiomyomata on reproductive outcome. The absence of randomized controlled trials is the main reason why this hot topic has been still actual. Generally, based on the available literature, it may be suggested that leiomyomata may have an adverse effect on both fertility and the surveillance of the pregnancy. Although this deleterious effect is more obvious in the presence of submucous or intramural leiomyomata with distortion of the endometrial cavity, this association is based on more inconclusive data in cases with intramural leiomyomata without endometrial distortion. Therefore, while myomectomy should be recommended more precisely in patients with submucous or intramural leiomyomata with distortion of the endometrial cavity before spontaneous conception or assisted reproduction technologies (ART), there is paucity of data to recommend routine treatment in the remaining cohort of patients. In the current review, the impact of leiomyomata on the reproductive performance has been discussed in terms of patients undergoing ART or attempting spontaneous conception.

Key words: assisted reproductive technologies, infertility, leiomyomata, miscarriage, pregnancy

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2009; Vol: 6 Issue: 4 Pages: 243- 9

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Gürkan Bozdağ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Tel.: (0312) 305 31 28

e-posta:gbozdag@hacettepe.edu.tr

Alındığı tarih: 08.02.2009, revizyon sonrası alınma: 04.06.2009, kabul tarihi: 12.06.2009

GİRİŞ

Myomlar kadın genital sisteminde en sık rastlanılan benign tümörlerdir ve incelenen toplum popülasyonuna göre insidansı farklılık göstermektedir. Myom için bilinen en önemli risk faktörü kadın yaşı olup üreme çağında %20-40⁽¹⁾, in vitro fertilizasyon (IVF) uygulananlar hastalarda %13⁽²⁾, oosit donasyonu yapılan daha ileri yaş grubunda ise %25 sıklıkla görülmektedir⁽³⁾. Elli yaşına gelmiş bir kadında ise tüm hayatı boyunca myom görülme olasılığı %70'lere varmaktadır⁽⁴⁾.

Myomlar çoğu zaman asemptomatik olsa da, ilişkili olduğu en sık şikayet menorajidir⁽²⁾. Bunun dışında hipermenore, pelvik ağrı, üriner ve gastrointestinal semptomlar da görülebilir. Genel olarak, sağlıklı term gebelik temini ile ilgili bir etkileşim içinde olabileceği söylenebilir. Ancak, özellikle bazı hasta alt gruplarında, düşük ve erken doğum gibi kötü gebelik sonuçları daha belirgin iken, direkt fertilite üzerine etkisi üzerine tartışmalar yoğun bir şekilde süregelmektedir.

Myomların hangi mekanizmayla infertiliteye yol açabileceği veya gebe kalmış kadınlarda gebeliğin devamını nasıl engellediğine dair bazı hipotezik çalışmalar mevcuttur. Gamet ve embriyo transferinde zorluk, değişmiş endometrial kontraktilite, myom etrafındaki endometrial dokuda azalmış endometrial perfüzyon, artmış endometrial inflamasyon ve değişen parakrin çevre tam olarak kanıtlanamamış olası mekanizmalardır⁽⁵⁾. Myom ve in vitro fertilizasyon (IVF) açısından bakıldığında zaman ise özellikle kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) sırasında mevcut myomun büyüyebileceği, semptom ve fertilite sonuçlarında kötüleşmeye yol açabileceği de dikkate değer bir noktadır. Zeyneloğlu ve ark'nın yaptıkları yeni bir çalışmada, KOH sırasında mevcut myomları büyüdüğünden dolayı siklusu iptal edilen ve myomektomi yapılan hastaların patolojik örnekleri hayatında hiç infertilite tedavisi görmemiş myomektomi hastalarının patoloji örnekleriyle karşılaştırılmıştır⁽⁶⁾. Myomektomi materyallerinden yapılan immunohistokimyasal boyama sonrasında KOH grubunda kontrol grubuna göre "proliferatif cell nuclear antigen-PCNA", tümör nekrozis faktör-β, fibronektin seviyelerinde ve mitotik aktivite de artma görülmüştür. Bu sonuç bizzat yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) KOH sırasında myomun fertilite üzerine olan olası olumsuz etkisinin

daha da artabileceğine işaret etmektedir.

Myom, infertilite ve YÜT hakkında literatürde oldukça fazla sayıda çalışma mevcuttur. Bu durum bize myomun fertilite üzerine olan etkileri hakkında halen bir fikir birliği olmadığına işaret etmektedir. Bu kapsamda, myomun fertilite ve YÜT üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar dört başlık altında sınıflandırılabilir: 1 myomu olan ve olmayan hastaların fekunditelerini karşılaştıranlar, 2 myomu olan ve olmayan hastaların YÜT sonuçlarını karşılaştıranlar, 3 myomektomi olan ve myomu tedavi edilmeyen hastaların fekunditelerini karşılaştıranlar, 4 myomektomi olan ve myomu tedavi edilmeyen hastaların YÜT sonuçlarını karşılaştıranlar. Çalışmaların az bir kısmında ayrıca myom çapı ve yerleşimine göre de alt grup değerlendirmeleri yapılmıştır.

Myomu olan ve olmayan hastaların fekunditelerinin karşılaştırılması

Myomu olan ve olmayan hastaların fekunditeleri ve doğal yöntemle gebe kalabilirlikleri hakkında literatürde fazla çalışma mevcuttur⁽⁷⁻⁹⁾. Buna göre myomlu hastalarda parite, yani doğumla sonlanan 20 hafta ve üzeri gebelik olma katsayısı ortalama 0.7 olup 0.3-0.9 arasında değişmektedir⁽⁷⁻⁹⁾. Doğuma ulaşan gebelik olma ihtimalindeki ortalama %30'luk azalma iki noktaya işaret etmektedir. Bunlardan birincisi nulliparitenin myom için bir risk faktörü olabileceği, diğeri ise myomu olan hastaların bir şekilde gebeliğin oluşumu ya da oluşmuş gebeliğin 20 haftanın üzerine devam edebilmesi açısından dezavantajlı olabilecekleridir.

Myomu olan ve olmayan hastaların YÜT sonuçlarının karşılaştırılması

Myom ve infertilite ilişkisini araştıran mevcut literatür birikiminin büyük kısmı myomun YÜT sonuçları üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalardan oluşmaktadır. Myom tipleri açısından bakıldığında zaman ise özellikle submüköz myomların fertilite üzerine olumsuz etkisi olduğuna dair genel bir fikir birliği olsa da, aslında bu düşünce son zamana kadar toplam 24 hastalık bir deneyime dayanmaktadır. Farhi ve ark'ın⁽⁵⁾ on sekiz, Eldar-Geva ve ark'ın⁽¹⁰⁾ altı olmak üzere toplam 24 hastalık submüköz myom hasta grubu 299 bireyden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, klinik gebelik (%14'e karşı %30) ve implantasyon (%3'e karşı %12) oranları daha düşük; ancak, spontan düşük oranı (%47'e karşı % 22) daha yüksek

bulunmuştur⁽²⁾.

Intramural myomların YÜT üzerine etkisini araştıran çalışmaları değerlendirirken endometrial kaviteye bası yaparak kaviteyi yaylandıranlar ve yaylandırmayanlar olarak sınıflandırmakta fayda vardır. Kaviteye bası yaparak endometrial-myometrial hattı yaylandıran ve yaylandırmayan myomları olan hastaları karşılaştıran çalışmalarda^(3,5,10-12), klinik gebelik oranı sırasıyla %9'a karşı %34 bulunmuştur. Bu iki kolu myomu olmayan hastalardan ibaret kontrol grubuyla karşılaştıran iki çalışmada^(5,10), ise ortalama %40 klinik gebelik oranı rapor edilmiştir. Dolayısıyla, submüköz myom haricinde endometrial kaviteye bası yapan intramural yerleşimli myomlarda da YÜT üzerine olumsuz bir etki izlenmektedir⁽¹³⁾.

Intramural myomları olup kaviteye yaylandırmayan vakaların incelendiği ve myomu olmayan hastalarla karşılaştırıldığı çalışmalar literatürde rapor edilen en sık çalışma tipini oluşturmaktadır. Her iki grup arasında YÜT sonuçları açısından bir fark olmadığını iddia eden çalışmalar da^(3,5,11,14-16) klinik gebelik oranları myomlu ve myomsuz kollarda sırasıyla %22-49'a karşı %25-54 olarak verilmektedir ($p>0.05$). Spontan düşük oranları ise %6-36'a karşı %7-25'dir ($p>0.05$). Endometrial kaviteye bası yapmadığını rapor eden çalışmalar arasından Check ve ark'ın yaptığı çalışma nadir prospektif çalışmalardandır⁽¹⁴⁾. Bu çalışmada, myomlu ($n=61$) ve myomsuz hastalar ($n=61$) incelendiğinde myom sayısının 1-7 arasında olmasının ya da fundal yerleşime karşı alt segmentte yerleşiyor olmasının YÜT gebelik sonuçları üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Myomlu ve myomsuz hastaların YÜT sonuçları üzerine etkisi olmadığını iddia eden çalışmaların aksine bazı yazarlar klinik gebelik, implantasyon ve spontan abortus oranlarının olumsuz etkilenebileceğini iddia etmekte-dirler^(10,12,17-23). Khalaf ve ark'nın yaptığı prospektif analizde 5 cm altı myomu olan hastalara 3 siklus IVF uygulanarak sonuçları tartışılmıştır⁽²⁴⁾. Buna göre myomlu hastalarda myomsuz hastalara göre her siklusda klinik gebelik oranında %39, 20 haftayı geçen gebelik oranında %43 ve canlı doğumda %47'lik bir azalma saptanmıştır. Oliveira ve ark'nın yaptığı bir başka analizde ise myom çapı >4 cm, <4 cm olan hastalar myomsuz kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır⁽²¹⁾. Buna göre gebelik oranları sırasıyla %29'a karşı %51 ve %53 saptanmış, myom çapının ≥ 4 cm olmasının olumsuz etkisi olduğu ve bu grupta myomektominin

ön planda düşünülmesi gerektiği yorumu yapılmıştır.

Literatürde myomlu ve myomsuz hastaların YÜT performanslarını değerlendiren çalışmaları irdeleyen sistematik derleme ve meta-analizler incelendiğinde Pritts'in 2001'de, Donnez ve Jadoul'un 2002'de yaptıkları değerlendirmelerde sadece submüköz veya kaviteye bası yapan intramural myomları olan hastalarda gebelik üzerine olumsuz etkiler gözlenmiştir^(13,25). Ancak, daha sonra yapılan diğer dört değerlendirmede^(2,26-28) kaviteyi distorsiyone etmeyen myomların da YÜT sonuçları üzerine olumsuz etkisi olabileceği ifade edilmektedir. Bu derlemelerden Klatsky ve ark'nın 2007 yılında yaptıkları sistematik derlemeye göre myomlu ve myomsuz kollarda klinik gebelik, implantasyon ve spontan abortus oranları sırasıyla %37'e karşı %41, %18'e karşı %22 ve %45'e karşı %8'dir ($p<0.05$)⁽²⁾.

Myomektomi olan ve myomu tedavi edilmeyen hastaların fekunditelerinin karşılaştırılması

Buttram ve Reiter'in 1933 ile 1980 yılları arasındaki kontrolsüz vakaları derledikleri çalışmalarında myomektomi olan hastalarda %40 kümülatif gebelik oranı rapor edilmiştir⁽²⁹⁾. 1998 yılında Vercellini ve ark'nın yaptıkları derlemede ise %57 kümülatif gebelik oranı saptanmıştır⁽³⁰⁾.

Myomektomi sonuçlarını myomu bırakılan grupla karşılaştıran ve doğal gebe kalabilirliklerini analiz eden çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Casini ve ark'nın prospektif ama randomize olmayan 2006 tarihli çalışması bu konuda örnek gösterilebilir⁽³¹⁾. Toplam 186 myomlu hastanın değerlendirildiği bu çalışmada myomektomi olan ve olmayan hasta grupları myom yerleşimine göre submüköz, submüköz-intramural ve intramural olarak sınıflandırılmışlardır. Buna göre submüköz, submüköz-intramural ve intramural myomlu hastalarda myomektomi yapılan hastaların gebelik oranları submüköz, submüköz-intramural ve intramural myomlu ama myomektomi yapılmayan altgruplarla karşılaştırıldığında sırasıyla %43'e karşı %27, %40'a karşı %15 ve %57'e karşı %41'dir. Buna göre submüköz ve submüköz-intramural myomu olup myomektomi yapılanlarda yapılmayanlara göre istatistikî anlama ulaşan bir düzelleme sağlanırken, bu durum intramural alt grupta istatistikî anlama ulaşmamıştır.

2009 tarihli ve randomize-kontrollü bir çalışma da ise, açıklanamayan infertilite tanısı konmuş ve sadece submüköz myom olan hastalar histeroskopik

myomektomi ya da kontrol kollarına ayrılmış , 12 ay süresince spontan gebe kalabilirlikleri izlenmiştir⁽³²⁾. Toplam 101 hastadan oluşan myomektomi grubunda 12 ay sonunda toplam gebelik oranı %63 iken, myomektomi yapılmayan 103 hastalık kontrol grubunda bu oran %28'dir. Gebe kalıncaya kadar geçen ortalama süre myomektomi ve kontrol gruplarında 3.8 ± 2.1 ve 7.5 ± 2.6 aydır ($p < 0.05$).

Myomektomi olan ve myomu tedavi edilmeyen hastaların YÜT sonuçlarının karşılaştırılması

Her ne kadar literatürde myomlu ve myomsuz hastaların YÜT sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar çoksa da myomektomi sonrası YÜT sonuçlarını karşılaştıran çalışma son derece azdır. Buletti ve ark'nın 1999 yılında rapor ettikleri çalışmada toplam 318 hasta irdelenmiştir⁽³³⁾. Hastalar randomize edilmeden myomektomi veya ekspektan kollara ayrılmış ve hiç myomu olmayan kontrol grubuyla beraber karşılaştırılmışlardır. Myomektomi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bir gebelik oranı gözlenirken (%48'e karşı %25), spontan abortus oranları cerrahi uygulanmayan kolda daha yüksek bulunmuştur (%3'e karşı %9).

Daha önce geçirilmiş myomektomi hikayesi olan ve myomsuz hastalarla YÜT sonuçlarını karşılaştıran 4 çalışma⁽³⁴⁻³⁷⁾ göz önüne alındığında benzer gebelik ve canlı doğum oranlarına sahip oldukları görülmüştür. Bu çalışmalardan Vimercati ve ark'nın 2007 yılında yaptıkları çalışmada 51 myomlu hasta, 127 tane daha önce myomektomi geçirmiş ve 215 myomsuz kontrol grubu hastalarıyla YÜT sonuçları açısından karşılaştırılmışlardır⁽³⁷⁾. Buna göre myomektomi (%40) ve kontrol grubunda (%30) halen myomu olan hastalarla (%19) karşılaştırıldığında daha yüksek gebelik oranları gözlenmiştir ($p < 0.05$). Buletti ve ark'nın benzer planlı çalışmasında ise daha önce myomektomi olmuş grupta 1-3 siklus IVF sonrası kümülatif gebelik oranı %33, canlı doğum oranı %25 iken, halen myomu olanlarda gebelik oranı %15 ve canlı doğum oranı %12'e düşmektedir ($p < 0.05$). Abortus oranları ise sırasıyla %7'e karşı %4 olarak rapor edilmiştir⁽³³⁾.

Myomların fertilite üzerine etkisini tartışan yukarıdaki çalışmalar göz önüne alındığında çelişkili sonuçlar olduğu hemen göze çarpmaktadır. Literatürdeki mevcut çelişki şu sebeplerden dolayı kaynaklanabilir: mevcut çalışmaların büyük kısmı retrospektif-gözlemseldir ya da prospektif ancak randomize değildir,

birçok karşılaştırmalı çalışmada kontrol grupları kadın yaşı açısından eşit değildir, kadın yaşlarının eşit alındığı çalışmalarda ise mevcut örneklem büyüklükleri yeterli değildir, çalışmalara dahil edilen hastaların myom çapları 5-100 mm arasında değişmektedir, myomlar tek veya birden çok olabilmektedir, kontrol gruplarında kavitenin normal olduğu çoğu zaman ultrasonografi, salin infüzyon sonografi ve histerosalpingografi ile kontrol edilirken endometrial kavitenin değerlendirilmesinde altın standard olan histeroskopi çok daha az kullanım alanı bulmaktadır.

Myomektomide cerrahi yöntem

Fertilite kaygısıyla myomektomi planlanan hastalarda bir sonraki adım hangi cerrahi yolun tercih edilmesi gerektiğine yöneliktir. En sık tercih edilen laparoskopi ve laparotomi yöntemlerini karşılaştıran 1 adet randomize kontrollü çalışma mevcuttur⁽³⁹⁾. Buna göre her iki kolda benzer spontan gebelik oranları izlenirken, laparoskopi kolunda daha kısa hastane yatış süresi, daha az febril morbidite ve preoperatif Hb değerinde daha az düşüş izlenmiştir. Yine laparoskopi ve laparotomi ile myomektominin fertilite üzerine etkilerini karşılaştıran retrospektif çalışmaları değerlendiren bir sistematik derlemeye göre spontan gebelik oranları sırasıyla %49'a karşı %45 olarak saptanmıştır⁽¹³⁾. Histeroskopi kolunda da benzer gebelik oranı saptanmıştır.

Laparoskopi ve mini-laparotomiye karşılaştıran randomize ve kontrollü, çok merkezli yeni bir çalışmada ise 138 hasta değerlendirilmiştir⁽⁴⁰⁾. Buna göre myomektomi sonrası spontan gebelik, canlı doğum ve abortus oranları açısından her iki kolda farklılık görülmemiştir. Ancak cerrahiden gebeliğe kadar geçen süre açısından laparoskopi kolu mini-laparotomi koluna göre daha kısa bulunmuştur.

Laparoskopik yöntemin fertilite dışı avantajlarına rağmen en sık suçlandığı konu gebelik sırasında ortaya çıkabilecek uterin rüptür riskidir. Bu risk için belirtilen sebepler myometriyumun tam olarak onarılamaması ve kanama kontrolü nedeniyle yapılan koterizasyonun iyileşmeyi bozabileceğidir. Ancak, Kumakiri ve ark'nın 2005 ve 2008 yıllarında yayınladıkları serilerde laparoskopik myomektomi sonrası elde edilmiş sırasıyla 40 ve 221 gebelikten hiçbirinde uterin rüptür meydana gelmemiştir. Bu hastalara myomektomi sırasında endometriuma girilen vakalarda dâhildir. İtalya'dan yapılan çok merkezli bir çalışmada ise uterin rüptür

sadece 1 hastada (%0.26) izlenmiştir⁽⁴⁰⁾.

Histeroskopik myomektomi sonrası en çok korkulan konu postoperatif intrauterin sineşi oluşumudur. Yang ve ark'nın 2008 tarihli çalışmasında histeroskopik myomektomi yapılan 132 vaka incelendiğinde %1.5 oranında intrauterin adhezyon görülmüştür⁽⁴¹⁾. Hastalar alt gruplara ayrılarak incelendiğinde ise özellikle 2'den fazla ve karşılıklı myomlu hastalarda sineşi ihtimalinin arttığı gözlenmiştir.

Güncel myom tedavisinde cerrahiye alternatif bir diğer yöntemde uterin arter embolizasyonu (UAE) ya da ligasyonudur. Uterin arter embolizasyonun fertilite sonuçları incelendiğinde yakın tarihli iki gözlemsel çalışmada^(42,43) UAE sonrası spontan gebelikler izlense de Goldberg ve ark'nın⁽⁴⁴⁾ UAE ve laparoskopik myomektomi karşılaştırdıkları çalışma sonrasında gebelik oranları benzer iken preterm eylem, malprezentasyon sıklığı birinci kolda daha sık görülmüştür. Buna neden olarak UAE sonrası semptomatik ve boyutsal bir gerileme olmasına karşın myomun tamamen ortadan kalkmaması neden olarak gösterilmektedir. Ayrıca UAE'nin kendisine bağlı olarak %3 geçici, %1 ise kalıcı amenore izlenmektedir. Olası mekanizmalar overlerin perfüzyonun bozulması ve endometrial atrofidir. Bu yüzden Amerikan Fertilite Cemiyeti günümüzde infertiliteyi halen UAE için relatif kontraendikasyon kabul etmektedir.

Medikal tedaviler infertilite şikayetiyle gelen hasta grubunda nispeten mesafeli durulmuş bir tedavi grubudur. Bunun başlıca sebebi Gonadotropin releasing hormon agonist (GnRHa)'lerinin tedavi sonrası uzamış ovulasyonu baskılayıcı etkileridir. Ayrıca verildiği ilk günlerde 'flare' etkisine bağlı myomlarda ve semptomlarda bir miktar artışa neden olabilir. Bu açıdan letrozol önemli bir alternatif gibi durmaktadır. Hem GnRHa tedavisi öncesi, hem de tek başına myom çapının küçültülmesinde oldukça etkindir⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Türkiye'den yapılan 16 hastalık bir çalışma da 3 ay boyunca 5mg letrozol verilen semptomatik myom hastalarında semptomatik ve radyolojik iyileşme sağlanırken kemik dansitometrelerinde herhangi bir olumsuzluk izlenmemiştir⁽⁴⁶⁾. 2009 tarihli randomize ve kontrollü bir çalışmada ise 12 hafta boyunca 2.5 mg letrozol verilen hastalarda myom çapında ki azalma, GnRHa alan kola göre daha fazla bulunmuştur (%46'a karşı %33, p<0.05)⁽⁴⁷⁾.

Sonuç olarak, mevcut literatür incelendiğinde kabaca myom ve fertilite arasında bir ilişki olduğu

söylenbilir. Çıkarılabilecek mesajlar şu algoritma çerçevesinde özetlenebilir:

1. Özellikle submüköz ve endometrial kaviteye bası yapan myom varlığında spontan ve YÜT ile gebelik oranlarının olumsuz etkileneceği, myomektomiden sonra gebe kalabilirlik ve gebeliğin devamı açısından hastaların cerrahiden fayda görebileceği söylenebilir.
2. Endometriuma bası yapmayan intramural myomların varlığında yaklaşım bireyselleştirilmelidir ve sonuçlar halen tartışmalıdır. Daha önce YÜT başarısızlığı olan, multiple myomları olan, myom çapı ≥ 4 cm olan veya semptomatik menorejisi olan hastalarda myomektomi tercih edilebilir. Intramural myoma sahip olan fakat endometrial basısı olmayan hastalara rutin myomektomi önererek cerrahinin getireceği adhezyon, kronik pelvik ağrı ve sezaryen doğum risklerini göze alabilmek için mutlaka randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Intramural myomu olan ama endometriuma yakın yerleşimli vakalarda ise endometrial kavitenin normal olduğunu teyit etmek için transvajinal ultrasonografiye ek olarak histeroskopiden faydalanabilir.
4. Laparoskopi özellikle fertilite dışı avantajları nedeniyle laparotomiye tercih edilebilir. Ancak, laparotomide ki gibi palpe etme imkânının olmaması nedeniyle küçük myomların persistansı ve azda olsa artmış uterin rüptür riskleri akılda tutulmalıdır.
5. Uterin arter embolizasyonunun infertil popülasyonda kullanılabilmesi için ise daha çok veriye ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 967- 73.
2. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 357- 66.
3. Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998; 13: 198- 202.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*

- 2006; 86: S194- 9.
5. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995; 10: 2576- 8.
 6. Zeyneloglu HB, Esinler I, Ozdemir BH, Haydardedeoglu B, Oktem M, Batioglu S. Immunohistochemical characteristics of intramural leiomyomata that enlarge during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 65: 252- 7.
 7. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology* 1998; 9: 511- 7.
 8. Parazzini F, Chiaffarino F, Polverino G, Chiantera V, Surace M, La Vecchia C. Uterine fibroids risk and history of selected medical conditions linked with female hormones. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 249- 53.
 9. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL 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: 1746- 54.
 10. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998; 70: 687- 91.
 11. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 139- 43.
 12. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998; 13: 192- 7.
 13. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424- 30.
 14. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1244- 8.
 15. Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, Fujimoto VY. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod* 2007; 22: 521- 6.
 16. Yarali H, Bukulmez O. The effect of intramural and subserous uterine fibroids on implantation and clinical pregnancy rates in patients having intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 30- 3.
 17. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA, 3rd, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 2001; 29: 261- 4.
 18. Feinberg EC, Larsen FW, Catherino WH, Zhang J, Armstrong AY. Comparison of assisted reproductive technology utilization and outcomes between Caucasian and African American patients in an equal-access-to-care setting. *Fertil Steril* 2006; 85: 888- 94.
 19. Gianaroli L, Gordts S, D'Angelo A, Magli MC, Brosens I, Cetera C et al. Effect of inner myometrium fibroid on reproductive outcome after IVF. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 473- 7.
 20. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001; 16: 2411- 7.
 21. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 81: 582- 7.
 22. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001; 75: 405- 10.
 23. Wang W, Check JH. Effect of corporal fibroids on outcome following embryo transfer in donor-oocyte recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 263- 4.
 24. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2006; 21: 2640- 4.
 25. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 483- 91.
 26. Benecke C, Kruger TF, Siebert TI, Van der Merwe JP, Steyn DW. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 225- 30.
 27. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2008.
 28. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 465- 76.
 29. Buttram VC, Jr., Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433- 45.
 30. Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, Aimi G, Crosignani

- PG. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum Reprod* 1998; 13: 873- 9.
31. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 106- 9.
 32. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam AF, Sadek E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril* 2009.
 33. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 441- 5.
 34. Narayan R, Rajat, Goswamy K. Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1: 307- 11.
 35. Seoud MA, Patterson R, Muasher SJ, Coddington CC, 3rd. Effects of myomas or prior myomectomy on in vitro fertilization (IVF) performance. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 217- 21.
 36. Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005; 83: 1473- 9.
 37. Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F, Laera AF, Lamanna G, Coluccia A et al. Do uterine fibroids affect IVF outcomes? *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 686- 91.
 38. Bulletti C, D DEZ, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034: 84- 92.
 39. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 15: 2663- 8.
 40. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Marconi D, Tolino A et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: short-term outcomes. *Fertil Steril* 2007; 88: 942- 51.
 41. Yang JH, Chen MJ, Wu MY, Chao KH, Ho HN, Yang YS. Office hysteroscopic early lysis of intrauterine adhesion after transcervical resection of multiple apposing submucous myomas. *Fertil Steril* 2008; 89: 1254- 9.
 42. Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 67- 76.
 43. Walker WJ, McDowell SJ. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: a series of 56 completed pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1266- 71.
 44. Goldberg J, Pereira L, Berghella V, Diamond J, Darai E, Seiner P et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 18- 21.
 45. Bedaiwy MA, Mousa NA, Casper RF. Aromatase inhibitors prevent the estrogen rise associated with the flare effect of gonadotropins in patients treated with GnRH agonists. *Fertil Steril* 2009; 91: 1574- 7.
 46. Gurates B, Parmaksiz C, Kilic G, Celik H, Kumru S, Simsek M. Treatment of symptomatic uterine leiomyoma with letrozole. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 569- 74.
 47. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T 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* 2009.