

MIOMALARIN ETIOLOGIYA VƏ PATOGENEZINDƏ ENDOKRİN VƏ METABOLİK FAKTORLARIN ROLU

K.Q. Qarayeva, F.R. Hacıyeva, S.Q. Qarayeva, A.Ə. Abdullayeva,
T.Ş. Əliyeva, N.V. Qəhrəmanova, E.Y. Qaçabəyov
Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu

Acar sözlər: *mioma, hormonal dizbalans, metabolik sindrom.*

Son dövrdə bir sıra tədqiqatların nəticəsinə əsasən miomanın inkişafının dinamik proses olduğu sübut olunmuşdur [1-3]. Miomalar fərqli sürətdə böyüyürlər hətta bəziləri heç bir müdaxilə olmadan geriyə inkişaf edə bilirlər. 35 yaşa qədər ağdərili və qaradərili qadınlar miomalar eyni sürətlə inkişaf etsə də, yaş artdıqca bu sürət tempi ağdərili qadınlarda qara dərili qadınlara nisbətən daha çox aşağı düşür [4, 5]. Digər tədqiqatlar göstərir ki, reproduktiv müalicə alan qara dərili qadınlar daha çox müalicəyə tabe olurlar [8, 9].

Miomanın yaranma səbəbi tam şəkildə həkimlərə məlum olmasa da, bir sıra faktorlarla əlaqələndirirlər [2, 5, 6, 7]. Müasir təbabətdə miomanın etiologiyasında genetik faktorların, hormonal tənzimin, vitamin D defisitinin, qida faktorunun -əsasən xolesterinlə zəngin qidalanmanın rolu olduğu təsdiqlənmişdir [11, 12].

Genetik faktorlar təstiqini mioma hüceyrələrində normal əzələ hüceyrələrinə nisbətən dəyişmiş formada genlərin olması ilə tapmışdır. Belə ki, mioma hüceyrələrində ER-B deyilən genin polimorfizmi miomanın genetik reqlyasiyasında əhəmiyyətli rol oynayır [8].

Həmçinin hormonal tənzimin də miomanın etiologiyasında əhəmiyyətli rolu olduğu təsdiqlənmişdir. Belə ki, miomaların yalnız reproduktiv dövrdə baş verməsi onların yumurtalıq steriodlərində asılılığını bir daha sübut edir. Erkən menarxe yumurtalıq steriodlərinə uzun müddət məruz qalma səbəbindən mioma riskini artırır. Bir sıra tədqiqatlarda mioma hüceyrələrinin daha çox estragen və progesteron reseptorları ilə zəngin olduğu öyrənilmişdir [16]. Estrogen və progesteron miomaların böyüməsini sürətləndirdiyi səbəbindən asopresinin, mifepriston kimi progesteron reseptor modulyatorları uşaqlıq miomaları üçün terapevtik dərmanlar kimi istifadə edilir. Mifepriston miomaların müalicəsində terapevtik dərman kimi müasir təbabətdə istifadə edilir və müsbət nəticələr əldə edilir [8,10].

Mioma riskinin yaranması Lütenləşdirici hormon səviyyəsi ilə də əlaqəlidir. Ədəbiyyat məlumatları polikistoz yumurtalıq sindromu və mioma arasında müsbət bir əlaqəni göstərir. Bir sıra tədqiqatların nəticəsinə görə LH hormonunun artması yumurtalıq funksiyasından asılı olmadan uşaqlıq miomasının etiologiyasında əsas faktor rolunu oynaya bilər. Bəzi tədqiqatlarda sidikdə LH səviyyəsi və uşaqlıq mioması arasında əlaqə təyin edilmişdir, digərlərində isə uşaqlıq mioması riski PCOS -la əlaqəli olan şəkərli diabet və hipertoniya ilə əlaqələndirilmişdir [13]. Lakin sonradan aparılan elmi işlər PCOS- lu xəstələrdə mioma riskinin LH hormonunun artıq olması ilə əlaqəli olduğunu sübuta yetirmişlər [3,4].

Müasir təbabətdə miomanın inkişafında Ekstracellular matrix (ECM) faktorunun rolu öyrənilmişdir ki, bu faktor da hüceyrələrin bir-biri ilə birləşməsinə və miomaların daha sonradan fibrozlaşmasına səbəb olur. ECM-in çox olması hallarında şişlərin böyüməsi daha sürətlə gedir, həmçinin qanaxma və ağrı sindromu kimi əlamətlər üstünlük təşkil edir. ECM -in sərtliyi hüceyrələri sıxır və ya əksinə dartır və bunun nəticəsində də toxuma fibrozlaşması və miomanın fibrozlaşması müşahidə edilir. ECM -in sərtliyinin miomanın böyüməsindəki kritik rolu miomanın müalicəsi üçün yeni strategiyalar aca bilər [18].

Son dövrlər miomanın yaranmasında rol oynayan faktorlardan birinin də, vitamin D çatmamazlığı və Transformasiya edici böyümə faktorun olduğu məlum olmuşdur. Transformasiya edici böyümə faktoru (TGF-B3) polipeptid olub orqanizma da hüceyrələrin proliferasiya və differensiasiyasına nəzarət edir və onun iltihabəleyhinə aktivliyi bir çox tədqiqatda təstiqini tapmışdır. 188 qadın üzərində aparılan tədqiqatın nəticəsinə əsasən vitamin D və transformasiya edici böyümə faktoru miomanın səbəbi kimi öyrənilmiş və məlum olmuşdur ki, 25 hidrokso Vitamin D-nin qan zərdabında miomalı

qadınlarda sağlam qadınlara nisbətən az olmuşdur. Transformasiyaedici böyümə faktoru (TGF-B3) isə əksinə miomalı qadınlarda yuxarı həddə olmuşdur. Uşaqlıq miomasında bu faktor normal miometriyaya nisbətən 3-5 dəfə çox rast gəlinir. Belə ki, TGF-3 miomalı qadınların qan zərdabında 1,2- 436,15 pq/ml olduğu halda, sağlam qadınlarda 0,96- 49,08 pq/ml olmuşdur. Vitamin D isə uşaqlıq mioması olan qadınlarda 21,9-8,9 nq/ml olduğu halda, sağlam qadınlarda 26,7-11,9 nq/ml olmuşdur [10].

Qadınlarda piylənmə və artıq cəkinin olması da miomalarda etioloji faktor kimi öyrənilməkdədir. Bəzi epidemioloji tədqiqatlar miomanın inkişaf riskini piylənmə və şəkərli diabetlə əlaqəli olduğunu aşkar etmişdi. Buna səbəb isə piylənməsi olan qadınlarda insulin rezistentliyinin olduğu təsdiqlənmişdir [13-15].

BCİ (bədən çəki indeksi) yüksək olan qadınlarda miomaların yaranması riski təsdiqlənmişdir. Bu artıq çəkili qadınlarda yağ toxumaları tərəfindən androgenlərin aromatizasiyasından qaynaqlanan estrogen səviyyəsinin artmasıdır. Əlbəttə ki, bu qadınlarda həmçinin yüksən miom riskinə səbəb cinsi hormon birləşdirici qlöbulinlərin azalması və estrogenləri və androgenlərin sərbəst formasından asılıdır. Piylənməsi olan qadınlarda qaraciyər forma qlöbulinlərin azalması sərbəst forma estrogenin, birləşmiş adipokin və iltihabi sitokinlərin artmasına səbəb olur ki, bu da aktiv forma oksigeni (AFO) artırır. AFO hüceyrələrin proliferasiyasını stimule edir, hüceyrə apoptozunu ingibə edir, həmçinin ESM – in artmasına səbəb olur, hansı ki, bu da uşaqlıq miomasını inkişafında başlanğıc rol oynayır [16-18].

Bir sıra tədqiqatların nəticəsinə əsasən Asiya qadınlığında BCİ yüksək olan hallarda mioma riski çox olmuşdur, lakin İtaliyada aparılmış digər tədqiqatlar isə qadınlarda BCİ-lə miom riski arasında əlaqə tapmamamışdır [16].

Müasir təbabətdə miomaların yaranmasında əsas faktorlardan birinin də, qaraciyərin patoloji funksiyası olduğu məlum olmuşdur və bu istiqamətdə bir

cox elmi işlər aparılmaqdadır. Belə ki, qaraciyər “hipotalamus – hipofiz – yumurtalıq–qaraciyər” zəncirində əsas rol oynayır və bir sıra cinsi hormonların cəvrlilmələrində, aktivasiya və inaktivasiyasında iştirak edir. Həmcinin qaraciyər xolesterin mübadiləsində mərkəzi orqan rolunu oynayır. Təyin olunmuşdur ki, miomanın inkişaf sürəti qaraciyərin funksiya pozulmaları ağırlığından asılıdır [1].

Uşaqlıq mioması olan xəstələrdə lipid mübadiləsinin pozulması, fosfolipidlərin və xolesterin efiirlərinin azalması, sərbəst xolesterinin, monoqliserid, triqliseridlərin isə artması müşahidə edilmişdir. 2014-cü ilin tədqiqatlarına əsasən Texas Universitetində xolesteronun səviyyəsinin azaldan simvastatin preparatı fibroz şişlərinin inkişafını ləngidir. Beləliklə, statinlər xolesteron genəzini azaltmaqla yanaşı şişlərlə mübarizədə də rol oynayır. Əvvəllər statinlərin süd vəzi şişlərində, yumurtalıq, prostat, yoğun bağısaq, ağciyər şişlərində effektiv olunması məlum idi. Lakin uşaqlıq miomasına təsiri öyrənilməmişdi. 2014-cü ildə aparılan tədqiqatın nəticəsi sitatinlərin miomanın müalicəsində də effekt verdiyini aydınlaşdırdı. Məlum oldu ki, simvastatin uşaqlıq miomasının, şiş hüceyrələrinin inkişafını ləngidir [3].

Uşaqlıq miomasının yaranma səbəbləri, risk faktorları haqqında aparılmış coxsaylı tədqiqatların nəticəsinə baxmayaraq miomanın yaranmasının səbəbi hələ də tam öyrənilməmiş qalmaqdadır. Bu isə miomaların etioloji və patogenetik müalicəsində bir sıra çətinliklərə yol acır. Miomaların terapevtik müalicəsinin lazımi effekt verməməsi isə konservativ miomektomiya, histeroktomiya kimi əməliyyatların sayının artmasına səbəb olur. Hər il 600000-dən çox histeroektomiya əməliyyatı aparılır və hər il miomaların müalicəsinə 2.1 milyard pul xərclənir [1].

Bütün bunlar isə müasir təbabətdə miomaların yaranma səbəblərinin öyrənilməsi üçün tədqiqatların aparılmasına böyük ehtiyac olduğunu bir daha təstiqləyir.

RESUME

The role of endocrine and metabolic factors in the etiology and pathogenesis of myomas

Keywords: *myoma, extracellular matrix, hysterectomy.*

This article presents the literature review about the causes and mechanisms of uterus myoma.

РЕЗЮМЕ

Роль эндокринных и метаболических факторов в этиологии и патогенезе миом

Ключевые слова: *миома, гормональный дисбаланс, метаболический синдром*

В данной статье представлен обзор литературы о причинах и механизмах миомы матки.

ӘДӘБИҢАТ

1. Heinonen HR, Pasanen A, Heikinheimo O, Tanskanen T, Palin K, Tolvanen J, Vahteristo P, Sjöberg J, Pitkänen E, Bützow R, Mäkinen N, Aaltonen LA (2017) Multiple clinical characteristics separate MED12-mutation-positive and -negative uterine leiomyomas. *Sci Rep* 7(1): 1015. doi:10.1038/s41598-017-01199-0.
2. Tolvanen J, Uimari O, Ryyänen M, Aaltonen LA, Vahteristo P (2012). "Strong family history of uterine leiomyomatosis warrants fumarate hydratase mutation screening". *Human Reproduction*. 27 (6): 1865–9. doi:10.1093/humrep/des105. PMID 22473397.
3. Toro JR, et al. (2003). "Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America". *Am J Hum Genet*. 73(1): 95–106. doi:10.1086/376435. PMC 1180594. PMID 12772087.
4. "Archived copy". Archived from the original on 2012-02-24. Retrieved 2012-04-09]
5. Garg K, Tickoo SK, Soslow RA, Reuter VE (2011). "Morphologic Features of Uterine Leiomyomas Associated with Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome". *The American Journal of Surgical Pathology*. 35 (8): 1235–1237. doi:10.1097/PAS.0b013e318223ca01. PMID 21753700.
6. Impey, Lawrence; Child, Tim (2016). *Obstetrics and Gynaecology*. 24: John Wiley & Sons. ISBN 9781119010807.
7. Cucinella G, Granese R, Calagna G, Somigliana E, Perino A (2011). "Parasitic myomas after laparoscopic surgery: An emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases". *Fertility and Sterility*. 96 (2): e90–e96. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.095. PMID 21719004.
8. Nezhat C, Kho K (2010). "Iatrogenic Myomas: New Class of Myomas?". *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 17 (5): 544–550. doi: 10.1016/j.jmig.2010.04.004. PMID 20580324.
9. Jahed Z, Shams H, Mehrbod M, Mofrad MRK. Pathways linking the extracellular matrix to the nucleus. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2014; 310:171
10. Amano M, Chihara K, Kimura K, et al. Formation of actin stress fibers and focal adhesions enhanced by Rho-kinase. *Science*. 1997; 275(5304): 1308–
11. Schwalm H, Dubrauszky V. The structure of the musculature of the human uterus—muscles and connective tissue. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1966;94(3):391–404.
12. Leppert PC, Baginski T, Prupas C, Catherino WH, Pletcher S, Segars JH. Comparative ultrastructure of collagen fibrils in uterine leiomyomas and normal myometrium. *Fertility and Sterility*. 2004;82(supplement 3):1182–1187.
13. Ricard-Blum S, Ruggiero F. The collagen superfamily: From the extracellular matrix to the cell membrane. *Pathologie Biologie*. 2005;53(7):430–442.
14. Myllylä R, Koivu J, Pihlajaniemi T, Kivirikko KI. Protein disulphide-isomerase activity in various cells synthesizing collagen. *European Journal of Biochemistry*, 1983.