

Aylık GnRH-a (Goserelin) Enjeksiyonları ile Endometrial Hiperplazi Tedavisi: Prospektif, Kontrollü Çalışma

A NEW TREATMENT MODALITY IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA:
MONTHLY GnRH AGONIST (GOSERELIN) INJECTIONS

M.Bülent TIRAŞ*, Haldun GÜNER*, Rifat GÜRSOY*, M.Zeki TANER*, Nezh BARLAS*
Akgün YILDIZ*, Mülazım YILDIRIM*

* Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

ÖZET

Amaç: Endometrial hiperplazili hastalarda GnRH-a tedavisinin etkinliğini ve endometrial hiperplazi gelişiminde insülin rezistansının rolünü araştırmak.

Çalışmanın yapıldığı yer: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Beşevler, Ankara.

Materyel ve Metod: Çalışmaya Şubat-Haziran 1996 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran histopatolojik olarak endometrial hiperplazi tanısı konmuş 10 hasta alındı. Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden 1 ay sonra olmak üzere hastalarda serum FSH, LH, E2 değerleri ölçüldü ve 100 mg/lık standart Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılarak eş zamanlı serum insülin düzeyleri ölçüldü. Ultrasonografik olarak endometrial kalınlık ölçümü ve probe küretaj ile endometriyumun histopatolojik incelemesi yapıldı, istatistiksel incelemelerde "eşleştirilmiş t" testi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların ort. yaşı 41.7 idi. Histopatolojik olarak 9 olguda basit hiperplazi, 1 hastada ise kompleks hiperplazi saptandı. 3 aylık tedavi sonrasında, probe küretaj ile 9 hastada "Atrofik endometriyum", 1 hastada ise "proliferatif endometriyum" saptandı. Tedavi sonrası ultrasonografik olarak ölçülen ort. endometrial kalınlık belirgin olarak azaldı (14.3±4.3 mm'ye karşı 3.9±1.3 mm; p<0.000). Tedavi öncesi ve sonrasında glukoz ve insülin düzeylerinde bir değişiklik gözlenmedi. Beklendiği gibi E2 düzeylerinde anlamlı şekilde azalma gözlemlendi (86.9±8.6 pg/ml vs 15.2±9.9 pg/ml; p<0.02). 3 aylık tedavi sonrasında tüm hastalarda klinik semptomlar ortadan kayboldu.

Sonuç: Endometrial hiperplazili hastalarda GnRH-a tedavisi insülin yanıtını değiştirmemektedir. Buna karşın aylık GnRH agonist (Goserelin 3.6 mg depo amp.) tedavisi, atipisi olmayan basit ve kompleks hiperplazili olgularda etkili bir tedavi yöntemi olup hastalar tarafından kolaylıkla tolere edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial hiperplazi, GnRH agonist tedavisi

T Klin Jinekolo Obst 1997, 7:34-36

Endometrial hiperplazilerin çoğunluğunun, endometriyumun persiste ve uzun süreli östrojenik

Geliş Tarihi: 26.02.1997

Yazışma Adresi: Dr.M.Bülent TIRAŞ
Çiçekdağ Sok. 12/2
G.O.P. 06700 ANKARA

SUMMARY

Objective: To assess the efficacy of monthly GnRH-a treatment in patients with endometrial hyperplasia and to investigate whether insulin resistance might play a role in endometrial hyperplasia development.

Institution: Gazi University, Medical Faculty, Dept. of Obstetric and Gynecology, Beşevler, Ankara, Türkiye.

Materials and Methods: 10 patients with the histopathologic diagnosis of "Endometrial Hyperplasia" subjected to monthly GnRH-a (Goserelin 3.6 mg depot) injections for 3 months. Before and after treatment period, serum FSH, LH, Estradiol and insuline levels were measured under basal circumstances and endometrial thickness was determined by ultrasound. To investigate the role of insuline and insuline-like peptides in endometrial hyperplasia, Insuline response to 100 gm oral glucose tolerance test was determined. A full uterine curettage was done in all patients before and after three months treatment. Statistical analysis was performed by utilizing "paired t test".

Results: The mean age was 41.7 years. The histopathologic diagnosis was simple hyperplasia in 9 patients and complex hyperplasia in 1 patient. After 3 months treatment, probe curettage revealed "atrophic endometrium" in 9 patients and "proliferative endometrium" in 1 patient. The mean endometrial thickness significantly reduced after treatment (14.3±4.3 mm versus 3.9±1.3 mm; p<0.000). Glucose and insuline levels were not statistically different before and after treatment. The only significant difference was found for estradiol levels as expected (86.9±8.6 pg/ml vs 15.2±9.9 pg/ml; p<0.02). The clinical symptoms disappeared in all patients after 3 months treatment course.

Conclusion: Although GnRH-a therapy did not affect insuline response in patients with endometrial hyperplasia; monthly GnRH agonist (Goserelin 3.6 mg depot) treatment is an effective modality in patients with simple and complex hyperplasia without atypia and this treatment was easily tolerated by patients.

Key Words: Endometrial hyperplasia, GnRH agonist treatment

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7:34-36

stimülasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu östrojenik stimülasyonun en sık nedeni anovulatuvar sikluslar olmakla beraber, endojen olarak üretilen veya eksojen alınan, progesteronla karşılanmamış fazla miktardaki östrojeninde aynı etkiyi yaptığı bilinmektedir (1,2).

Endometriyumun fazla gelişmesinin ve hiperplazinin muhtemel bir nedeninin de endometriyumda fazla miktarda

da IGF-I aktivitesinin oluşu ve IGF-I reseptörlerinin insülin ile doğrudan aktive olabileceği yönünde görüşler de bulunmaktadır (3).

Endometrial Hiperplazi tedavisinde reproduktif yaş grubunda olup fertilitasını korumak isteyen hastalarda, özellikle belirgin bir atipi yoksa, konservatif tedavi uygulanması önerilmektedir. Peri ve postmenapozal dönemde saptanan atipik hiperplazi'li olgularda histerektomi planlanması daha uygun bir yaklaşım tarzı olacaktır. Atipisi bulunmayan basit ve kompleks hiperplazili hastalarda ise medikal tedavi uygulanmalıdır. Medikal tedavide günümüze kadar progestinler kullanılmıştır. Son yıllarda GnRH analoglarının endometrial hiperplazi tedavisinde başarılı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (4-6).

Bu araştırmanın amacı endometrial hiperplazi gelişiminde insülin rezistansının rolünü araştırmak ve endometrial hiperplazi tedavisinde GnRH agonisti (Goserelin)'in etkinliğini değerlendirmektir.

MATERYEL VE METOD

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Şubat-Haziran 1996 tarihleri arasında menometroraji yakınması ile başvuran ve endometrial hiperplazi saptanan 10 hasta araştırma kapsamına alındı. Hastaların hiçbirisinde menometroraji nedeni olabilecek endometrial hiperplazi dışında organik bir lezyon saptanmadı. Yine hiçbir hastada oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve sonuçlarını etkileyebilecek Diabetes Mellitus ya da Glukoz intoleransı mevcut değildi. Hastalara araştırmanın amacı anlatılarak, yazılı olarak rızaları alındı. Bütün hastalarda transvaginal ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçümü yapıldı (Combison 320-A, Zipf, Avusturya). Hastaların serum FSH, LH, E2 düzeyleri ölçüldü; 100 gm'lık standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanarak, serum glukoz düzeyleri ve eş za-

manii olarak insülin düzeyleri ölçüldü. Tedaviye olaşmadan önce tüm hastalara probe küretaj uygulandı ve endometrial doku örnekleri histopatolojik olarak değerlendirildi. Üç ay süre ile GnRH analogu (Goserelin 3.6 mg; Zoladex 3.6 mg depot, Zeneca) subkutan olarak ayda bir kez olmak üzere uygulandı. Son dozdan 1 ay sonra bazal şartlarda serum FSH, LH, E2 düzeyleri ve OGTT yapılarak serum glukoz ve insülin düzeyleri ölçümü; ultrasonografik olarak endometrial kalınlık ölçümü yapıldı. Daha sonra hastalara probe küretaj uygulanarak histopatolojik değerlendirme tekrarlandı.

Olguların operasyon öncesi ve sonrası elde edilen tüm verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi Ortadoğu Teknik Üniversitesi istatistik Bölümünde Paired t-testi ile yapıldı. p<0.05'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 41.7 idi. Histopatolojik değerlendirmede 9 hastada basit hiperplazi, 1 hastada kompleks hiperplazi tespit edildi. Atipi hiçbir örnekte görülmeydi. Hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası ort. serum FSH, LH, E2 değerleri ve endometrium kalınlıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ultrasonografik olarak ölçülen ortalama endometrial kalınlık 14.3±4.3 mm iken, 3 aylık tedavi sonrası 3.9±1.3 mm olarak saptandı (istatistiksel olarak anlamlı, p<0.000). Yine beklendiği üzere tedavi sonrasında serum E2 düzeylerinde belirgin azalma saptandı (86.9±8.7 pg/ml'ye karşı 15.2±9.9 pg/ml, istatistiksel olarak anlamlı, p<0.02).

Tedavi öncesinde ve 3 aylık tedavi sonrasında yapılan 100 gm'lık oral glukoz tolerans testi sonuçları ve glukoz yüklemesine insülin yanıtı Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında OGTT'de elde edilen serum glukoz ve insülin yanıtında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi sonrasında yapılan probe küretajlardan 9'unda histopatolojik in-

Tablo 1. Oral Glukoz Tolerans Testinde tedavi öncesi ve sonrası ortalama glukoz ve insülin değerleri

	OGTT	0.saat	1.saat	2.saat	3.saat	p
Tedavi öncesi	Serum Glukoz (mg/dl)	90±11.4	144.8±36.4	108.8±44.5	85.5±18.5	>0.05
	Serum insülin (uIU/ml)	13.72±2.6	72.7±5.8	47.5±2.7	34.8±3.2	>0.05
Tedavi sonrası	Serum Glukoz (mg/dl)	100.6±16.77	145.8±80.1	124.6±47.7	87.7±25.7	>0.05
	Serum insülin (uIU/ml)	8.8±4.0	44.4±3.3	40.1±3.2	26.4±2.9	>0.05

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası ort. FSH, LH, E2 değerleri ve ultrasonografik olarak ölçülen endometrium kalınlığı

	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E2 (pg/ml)	End. Kalınlığı (mm)
Tedavi öncesi	12.5±8.2*	5.5±3.8*	86.9±8.7*	14.3±4.4*
Tedavi sonrası	25±3.6*	6.3±0.9*	15.2±9.9*	3.9±1.3*

*p>0.05, istatistiksel olarak anlamsız

*p=0.02, istatistiksel olarak anlamlı

*p<0.000, istatistiksel olarak anlamlı

celeme için yeterli materyal elde edilemezken (Atrofik endometrium), 1 hastada proliferatif endometrium tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Histerektomi operasyonu bugün dünyada yapılan en sık operasyonlardan biridir (7). Bu histerektomilerden çoğu myoma uteri, endometrial hiperplazi gibi benign nedenlerle yapılmaktadır (8). Endometrial Hiperplazi, şayet atipi sözkonusu değilse, progestagenlerle medikal olarak tedavi edilebilir. Son yıllarda GnRH analoglarının bu hastalığın tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür ve ilk kez Zagni ve Vitale (5,6) GnRH analoglarını endometrial hiperplazi tedavisinde kullanmışlardır.

Araştırmamızda 3 aylık GnRH-a tedavisi sonrasında yapılan ultrasonografik değerlendirmede endometrium kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.05$). Yine tedavi sonrasında yapılan probe küretajlarda hastaların %90'ında histopatolojik değerlendirme için yeterli materyal elde edilememesi ("Atrofik endometrium" ya da "Tanı için yetersiz materyal") endometriumun belirgin şekilde incelendiğini göstermektedir. GnRH-a kullanan hastalarda atrofik endometrium gelişmesi beklenen bir bulgu iken 1 hastamızda ise proliferatif endometrium tespit edilmiştir. Vitale ve ark., GnRH-a kullanan hastalardan birinin ilacın kullanıldığı 3 ay boyunca düzenli menstruasyon gördüğünü belirtip, bu durumu hastanın ilaca karşı insensibl oluşuna bağlamışlardır (5). Zagni, GnRH-a kullanımından 1 yıl sonra histolojik olarak negatiflik sağlanmışsa kür sağlandığını belirtmektedir (6). Araştırmamızda ise hiperplazi tespit edilen 10 hastada 3.ayın sonunda endometriumda bulgular kaybolmuştur. Yine de tam kür diyebilmek için hastaların en az 1 yıl süre ile takibi gerekmektedir.

Insülin rezistansı sonucu periferik dolaşımda artan İnsülin'in endometriumda bulunan insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-I) reseptörleri aracılığıyla endometrial hiperplazi gelişmesine yol açabileceği öne sürülmüştür (3). Araştırmamızda, tedavi öncesi ve sonrası OGTT ve insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine olguların hiçbirisinde GnRH-a tedavisi ile total insülin düzeylerinde değişiklik olmaması endometrial hiperplazi gelişiminde

insülin rezistansının rol oynamadığının indirekt bir göstergesi olabilir.

SONUÇ

Endometrial hiperplazili hastaların GnRH-a ile medikal tedavisi bazı önemli avantajlar sağlamaktadır:

1. Yüksek klinik remisyon hızı (%90)
2. Yüksek oranda histopatolojik remisyon hızı
-%90 hastada atrofik endometrium
-%10 hastada proliferatif endometrium
3. Ayda yalnızca bir kez enjeksiyon gerektirdiği için yüksek hasta uyumu

Bu nedenlerle GnRH-a endometrial hiperplazide etkili bir tedavi alternatifi olarak değerlendirilmiştir. Ancak GnRH-a tedavisi endometrial hiperplazi'li hastaların insülin yanıtını değiştirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Creasman WT, DiSaia PJ. Endometrial hyperplasia. In: DiSaia PJ, Creasman WT, eds. Clinical Gynecologic Oncology. 3th ed. St Louis, Missouri: The CV Mosby Co, 1989:133-59.
2. Güner H. Endometrial hiperplaziler. In: Güner H, ed. Jinekolojik Onkoloji. 2.Baskı. Ankara: Hatipoğlu Matbaası, 1994:11-120.
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Anovulation and the polycystic ovary. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1994:457-82.
4. Lopez de la Osa Gonzalez E. Clinical Response of Abnormal Endometrial Growth to Hormonal Treatment. Ann N Y Acad Sci 1994; 734:306-9.
5. Vitale G, Linciano M, Salamanca S, Ferrari P. Sanguinamento uterino anomalo in perimenopausa: fibromatosi, endometriopatia, iperplastica ed analoghi del GnRH. Minerva Ginecol 1994; 46:317-20.
6. Zagni R, Cortelazzi R, Cipolla L, Gianetta G, Ferranta B, Soliani A. Trattamento con GnRH analoghi della iperplasia endometriale semplice. Valutazione di uno studio policentrico ambulatoriale. Minerva Ginecol 1993; 45:597-602.
7. Carloon KJ, Nichols DH, Schiff I. Indications for Hysterectomy. N Eng J Med 1993; 328:856-60.
8. Grainger DA. Reproductive Endocrinology. Editorial Comment. Curr Opin Obstet Gynecol 1994; 6:251-3.