

Endometriosis Nedeniyle Uzun Süreli Intranazal Buserelin Tedavisi Sırasında Gözlenen Hormonal Parametrelerdeki Değişiklikler

CHANGES IN HORMONAL PARAMETERS WITH THE LONG TERM USE OF Gn-RH AGONIST TREATMENT

Mustafa UĞUR, Cem TURAN, Tamer MUNGAN, Birgül GÜRBÜZ, Cavidan GÜLERMAN, Oya GÖKMEN

Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Reprodüktif Endokrinoloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Uzun süreli Gn-RH agonist ilaç kullanımı ile hormonal değerlerde oluşan değişiklikleri incelemek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi - ANKARA

Materyal ve Metod: Endometriosis nedeniyle 6 ay süreyle 1200 mg/gün dozda intranasal Gn-RH agonist (Buserelin) kullanan 29 hastanın serum Follikül stimulan Hormon (FSH) Luteinizan hormon (LH) Estradiol (E2) ve prolaktin (PRL) düzeylerindeki değişiklikler incelendi.

Bulgular: FSH değerlerinde tedavi öncesine göre tedavi süresince belirgin bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). LH değerleri tedavinin 2. ayından itibaren suprese oldu ($P<0.001$). Estradiol ve prolaktin değerleri de LH ile korele bir şekilde tedavinin 2. ayından itibaren suprese oldu (E2: $p<0.0001$; PRL $p<0.0001$).

Sonuç: Uzun süreli Gn-RH agonist tedavisinde özellikle suboptimal doz kullanıldığında estradiol supresyonun gonadotropin hormonlarla korele seyretmemektedir. Gonadotropinlerdeki bioaktif ve immunoaktif komponentlerdeki değişme, uygulanan doz ve Gn-RH agonistlerin hipofiz dışındaki etkileri bu durumu açıklayabilir. Dolayısıyla Gn-RH analogu ile tedavi edilen hastalarda tedavi etkinliği serum estradiol düzeyleri ile takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Endometriosis, Gn-RH agonist, Gonadotropin, Supresyon

T Klin Jinekoloj Obst 1994,4: 215-218

Endometriosis reprodüktif çağın bir hastalığı olup dısmenore, pelvik ağrı, dısparoni ve infertilite şikayetlerine neden olabilir. Bu yaş grubundaki hastaların %1-7 sinde (1,2), infertilite şikayetleri olanların ise %15-30'unda görülür (3).

Geliş Tarihi: 06.04.1994

Kabul Tarihi: 18.07.1994

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa UĞUR
Atatepe Sitesi B-2 Blok No: 32
Söğütözü ANKARA

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4

SUMMARY

Objective: To evaluate the changes in hormonal parameters with the long term use of Gn-RH agonist treatment.

Institution: Dr. Zekai Tahir Burak Woman's Hospital - ANKARA

Materials and Methods: During monthly controls, changes in follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), Estradiol (E2) and prolactin (PRL) concentrations were evaluated of 29 patients who recieved a 6 month course of intranasal (Gn-RH) agonist therapy (Buserelin) for endometriosis.

Results: No significant change was observed in FSH throughout the treatment period ($p>0.05$). LH levels decreased significantly in the second month of treatment ($p<0.001$). E2 and PRL levels were also suppressed correlated with LH (E2: $p<0.0001$, PRL $p<0.0001$).

Conclusion: These results show that during long-term Gn-RH agonist treatment, suppression in estradiol does not correlate with gonadotrophin hormones, especially when suboptimal doses are used. Changes in bioactive and immunoactive components of gonadotrophins, dose used, and the extrapituitary effect of Gn-RH agonists are the possible causes of this observation. There fore we conclude that estradiol value is the only reliable parameter in monitoring the effectiveness of Gn-RN agonist therapy.

Key Words: Endometriosis, Gn-RH agonist, gonadotropin, Suppression

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4: 215-218

Endometriosisin medikal tedavisinde Gn-RH analoglarının uzun süreli kullanımı estrojen seviyelerini postmenapozal seviyelere düşürmektedir. Bu şekilde endometriotik implantlar regresyona uğramaktadır. Gn-RH analogları hipofizdeki Gn-RH reseptörlerine bağlanarak hipofizde desensitizasyona neden olur (down regulation). Etkilerini bu şekilde gonadotrop hormonlarda yaptıkları supresyonla gösterdikleri kabul edilmektedir.

Gn-RH agonistleri endometriosis yanı sıra myoma uteri, erken puberté, hirsutizm, kontrasepsiyon, hormon bağımlı tümörlerin tedavisi (over, meme, prostat) için sıklıkla kullanılmaktadır.

215

Bu çalışmada endometriozis nedeniyle 6 ay süreyle İntranasal Buserelin kullanan hastalarda aylık kontrollerde hormonal parametrelerdeki (FSH, LH, E2, PRL) değişiklikler rapor edilmiştir. Yapılan değişik çalışmalarda gonadotrop hormonlarla estrojen seviyeleri arasında birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın amacı bizim kullandığımız doz ve laboratuvar yönteminde Gn-RH agonist tedavisinin gonadotropin hormonlar ve estrojen üzerindeki etkisini incelemek ve tedaviye yanıt konusunda hangi parametrenin daha önemli olduğunu saptamaktır.

MATERYAL VE METOD

Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Reprodüktif Endokrinoloji Kliniğinde infertilite veya pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan hastalarda AFS skorlamasına göre stage II veya daha fazla endometriozis skoru olanların tedavi planında Gn-RH agonistleri medikal veya kombine tedavi (medikal+cerrahi) amacıyla kullanılmaktadır (4).

Bu çalışmaya Ocak 1991-Mart 1993 tarihleri arasında intranasal Buserelin 4x300 mg/gün (Suprefact-Hoechst) kullanan 29 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların hepsinde tedavi öncesi laparoskopi veya laparotomi ile endometriozis saptanmıştı. Tedavi başlangıcından 3 ay öncesine kadar hormonal görmemişlerdi.

Luteal fazda tedavi öncesi hormon değerleri alınarak luteal fazda Buserelin tedavisine başlandı. Aylık kontrollerde semptomlar, yan etkiler ve hormon değişiklikleri izlendi. 6 ay sonunda yapılan relaparoskopide tedaviye yanıt izlendi. Tüm hastalar tedavi süresince amenorik idi.

Tedavisini aksatan, düzenli kontrollere gelmeyen ve yukarıda belirtilen kriterlere uymayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Hastaların yaş ortalaması 29 (20-41)du. 8 hasta stage II, 18 hasta Stage III, 3 hasta Stage IV endometriozis idi.

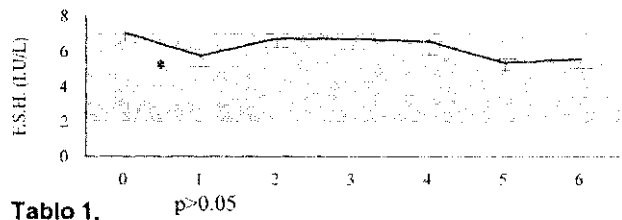
Serum FSH ve LH değerleri manyetik partikül tekniği ile RIA yöntemiyle ölçüldü. Kullanılan kit Amerlex-M (Kodak Diagnostics Ltd - İngiltere) Estradiol değerleri double antibody RIA yöntemiyle ölçüldü. Kullanılan kit RSL Direct I 125 Estradiol 17-B (ICN Biomedicals INC - ABD) Prolaktin; Immin radiometrik assay yöntemi ile ölçüldü. Kullanılan kit (Medgenics Diagnostics - Belçika) Tüm sonuçlar duplike olarak 3 kontrol serumu kullanılarak verifile edildi.

Hormonal değerlendirme için kan örnekleme sabah aç karnına antekubital venden ve intranasal Buserelin uygulamasından hemen önce alındı.

İstatistiksel değerlendirmelerde tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi (ANOVA - R) ve paired t test kullanıldı.

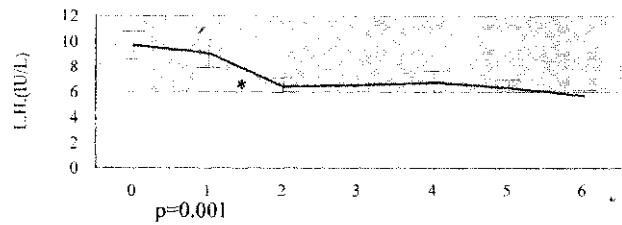
Sonuçlar:

Tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki FSH, LH, E2 ve PRL değerleri sırasıyla Tablo 1, 2, 3, 4 de gösterilmiştir.



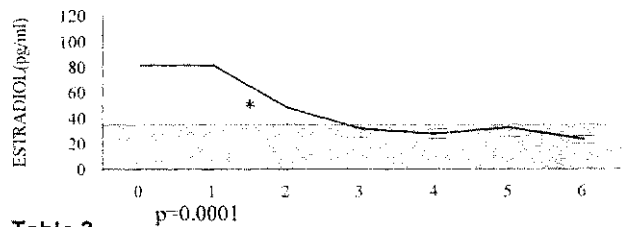
Tablo 1.

Table 1.



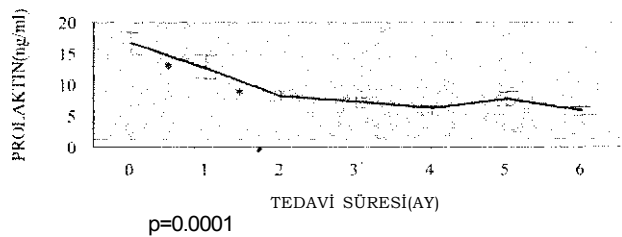
Tablo 2.

Table 2.



Tablo 3.

Table 3.



Tablo 4.

Table 4.

İntranazal Buserelin tedavisi ile serum F.S.H., L.H., Estradiol ve Prolaktin düzeylerindeki değişim (mean±SEM). Taralı alan, F.S.H. ve L.H. için normal luteal faz değerlerini; estradiol için postmenopozal değerleri, prolaktin için normal değerleri göstermektedir.

* iki değer arasında %95 güvenilirlik intervalinde anlamlı fark vardır.

FSH, tedavi öncesinde normal luteal faz değerlerindedir. (2-7 IU/L)

(\bar{x} = 6.914±0.431 IU/L 1. ayda tedavi öncesine göre bir supresyon gözlemlendi ancak daha sonraki değerler tedavi öncesine göre bir farklılık göstermedi ($p>0.05$) Tablo 1.

LH, tedavi öncesinde normal luteal faz değerlerindedi (6-14 IU/L) $x = 9.689 \pm 1.091$ IU/L 1. ay sonunda bir farklılık gözlenmezken 2. aydan itibaren supresyon oldu ve bu supresyon tedavi sonuna kadar devam etti ($p < 0.001$) Tablo 2.

E2 tedavi öncesinde ($x = 81.107 + 13.558$ pg/ml) İdi. 1. ayda farklılık gözlenmezken 2. aydan itibaren supresyon gözlemlendi ve 3. ayda postmenopozal değerlere (< 35 pg/ml) indi. Tedavi sonuna kadar bu değerlerde seyretti, ($p < 0.0001$) Tablo 3.

PRL değerleri ise tedavi öncesinde normal sınırlarda iken (1.3-20.8 ng/ml) ($x = 16.689 \pm 1.761$) 1. aydan itibaren gözlenen supresyon 4. ayda maksimum oldu ve tedavi sonuna kadar devam etti ($p < 0.001$) Tablo 4,

TARTIŞMA

Endometriozisin Gn-RH agonistleri ile medikal tedavisi hipoestrojenik bir ortam yaratılması esasına dayanır. Optimal dozda kullanıldığında Gn-RH agonistleri hipofizdeki gonadotrop hücrelere bağlanarak önce gonadotropinlerde bir artışa neden olmaktadır. Uzun süreli kullanımda ise supresyon gözlenmektedir (Down regulation). Ancak Gn-RH agonistlerinin endometriozisin medikal tedavisi gibi kullanım endikasyonlarında suboptimal dozlar uygulanmaktadır. Uygulanan bu dozlarda endometriotik implantlarda regresyon gözlenmekte fakat kemik ve lipid sistemi üzerindeki olumsuz etkiler daha az düzeyde olmaktadır. Suboptimal doz uygulanan hastalarda hormonal parametrelerdeki değişiklikler incelendiğinde literatürde birbiriyle çelişen yayınlar vardır. Schriock ve arkadaşları endometriozis nedeniyle Nafarelin kullanılan hastalarda FSH ve LH'da supresyon gözlediler (5).

Buna karşın Meldrum ve arkadaşları FSH'nın suprese olduğunu LH'da ise artış olduğunu gözlediler (6). Cirkel ve arkadaşları ise LH'da supresyon olduğunu FSH'nın ise değişmediğini gözlemladiler (7). Bizim yaptığımız çalışmada ise FSH tedavi süresince farklılık göstermedi. Buna karşın LH 2. aydan itibaren suprese oldu. Estradiol ve prolaktin de LH'a benzer bir supresyon gözlemlendi.

Gn-RH agonist kullanımında gonadotrop hormonlarındaki farklı bulgular ve estradiol supresyonuna rağmen gonadotropin supresyonunun olmayışının muhtemel sebepleri şunlar olabilir:

1- Uygulanan doz nedeniyle hipofiz yeterince suprese olmaması.

2- Agonist kullanımının bloaktif ve İmmunoaktif gonadotropik hormon konsantrasyonlarında değişime neden olması.

3. Gn-RH agonistlerinin hipofiz dışı (over) Gn-RH reseptörlerine bağlanarak direkt etki göstermesi.

Monroe ve arkadaşları düşük (125 mg), orta (250 mg) ve yüksek doz intranazal Nafarelin ile tedavi ettikleri hastalarda pituitör ve ovarian inhibisyonu incele-

diler. Doza bağımlı farklı sonuçlar elde ettiler (8). Bu çalışmada FSH ve LH düzeylerinde 3. ve 6. ay sonunda görülen yükselmenin yüksek doz kullanımında bile pituitör desensitizasyonunun sağlanmadığının göstergesi olduğu sonucuna vardılar.

LH düzeyinin yüksek seyrettiği çalışmalarda bu sonucun LH antiserumunun immünolojik LH fragmanlarıyla çapraz reaksiyonuna bağlı olduğu; bioaktif LH'nın ise suprese olduğu gözlemlendi (9). LH subunitlerindeki Gn-RH agonist kullanımına bağlı oluşan değişiklikler artmış değişmemiş veya azalma saptayan sonuçları açıklayabilir (10). Kullanılan immunassaylere bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmektedir. Lahlov ve arkadaşları 1987 de Smitz ve arkadaşları ise 1988 de LH agonist tedavisi ile oluşan değişiklikleri poliklonal antikor RIA ve intakt LH molekülünü saptayan monoklonal antikor immunoradiometrik assay (IRMA) kullanarak kıyasladılar (11,12). Tedavi öncesi iki yöntemde benzer sonuçlar vermesine rağmen agonist tedavisinden sonra poliklonal antikorlarla artmış LH saptanırken monoklonal antikorlarla azalmış LH saptadılar. Dolayısıyla agonist tedavisi LH değerleri kullanılan yöntemle bağılı olarak farklı sonuçlar vermektedir.

Yeterli gonadotrop supresyonu olmadan oluşan hipoestrojenemi, Gn-RH agonistlerinin over üzerine direkt etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Over ve testiküller dokuda Gn-RH reseptörleri gösterilmiştir (13). Ancak Gn-RH agonistlerinin direkt over üzerine in vivo etkileri olabileceği oldukça şüphelidir (14). Nitekim Gn-RH agonistleri ile birlikte eksojen gonadotropin kullanımı ovulasyonu sağlayabilmektedir.

Prolaktin değerlerinde gözlediğimiz estradiol ile korele supresyon beklediğimiz bir sonuçtur ve prolaktin sentezinde estradiolun pozitif feedback oluşturacak düzeyde olmamasından kaynaklanmaktadır. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da saptanmıştır (8,15).

Sonuç olarak; hipoestrojenemi yaratmak amacıyla Gn-RH agonist kullanımında gözlenen gonadotropin hormonlar ve estradiol değişiklikleri konusunda literatürde değişik yayınlar vardır. Bunun en muhtemel nedeni kullanılan dozdaki farklılıklar, bioaktif ve immunoaktif komponentlerdeki değişiklikler ve kullanılan laboratuvar yöntemiyle ilgili farklılıklar olabilir.

Biz yaptığımız çalışmada estradiol düzeyindeki değişikliklerin LH ve prolaktin ile korele olduğunu ancak FSH ile korele olmadığını saptadık. Endometrioziste agonist kullanımının amacı hipoestrojenik bir durum yaratmak olduğuna göre tedavi etkinliği estradiol düzeyleri ile izlenmeli gonadotropin hormonlar tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis I. Genetic studies Am J Obstet Gynecol 1980; 137:327-31.

2. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: A laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38:667-72.
3. Kistner RW. Endometriosis and infertility *Clin Obstet Gynecol* 1979; 22:101-19.
4. Revised American Fertility Society Classification of endometriosis *Fertil Steril* 1985; 44/suppl:7-8.
5. Schriock E, Monroe SE, Henzl M. Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin releasing hormone (nafarelin). *Fertil Steril* 1985; 44:583-8.
6. Meldrum DR, Chang RJ, LU J, Vale W, Rivier J, Judd HL. Medical oophorectomy using a long acting GN-RH agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1081-83.
7. Cirkei U, Schweppe KW, Hanker JP, Schneider HPG. Endocrine effects of GN-RH analogue in endometriosis patients. In: Genazzani AR, Volpe A, FGaccihinetti F (eds) proceedings of the First International Congress on Gynecological Endocrinology. Parthenon, London 1986:629-32.
8. Monroe SE, Blumenfeld Z, Andreyko JL, et al. Dose dependent inhibition of pituitary-ovarian function during administration of a gonadotropin-releasing hormone analog (nafarelin) *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1334.
9. Meldrum DR, Tsao Z, Monroe SE. Stimulation of LH fragments with reduced bioactivity following GN-RH agonist administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:755.
10. Lemay A, Lourdasamy M. Gonodotropin relasing hormone agonist suppressive treatment of ovarian function decreases serum LH-p and bioactive LH but maintains elevated levels of LHa. *Clinical Endocrinology* 1991; 34:191-6.
11. Lahlov N, Roger M, Chaussain JL, Feinstein MC. Gonodotropin and a-subunit secretion during longterm pituitary suppression by D-Trp-Luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules as treatment of precocious puberty. *Journal of Clin Endoc. and metabolism* 1987; 65:946-53.
12. Smits J, Devroey P, Camus M. Inhibition of gonodotrophic and ovarian function by intranasal administration of D-Ser (TBU)⁶-EA¹⁹-LHRN in normo ovulatory women and patients with polycystic ovary disease. *Journal of Clinical Investigation* 1988; 11:647-52.
13. Clayton RN, Catt RJ. Gonodotropin releasing hormone receptors. Characterization physiological regulation and relationship to reproductive function. *Endocrinol Rev* 1981; 2:186.
14. Fraser HM, Sandow J. Suppression of follicular maturation by infusion of a LH-RH agonist starting during the late luteal phase in the stump-tailed Macaque monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:579.
15. Minaguchi H, Vemera T, Shirasv K. Clinical study on finding optimal dose of a patent LH-RH agonist (buserelin) for the treatment of endometriosis. *Prog Clin Biol Res* 1986; 225:211.