

Endometrial Hiperplazide Siklik Progesteron Tedavisi ve Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

CYCLIC PROGESTERON TREATMENT IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND EVALUATION OF THE HISTOPATHOLOGIC RESULTS

Dr.Ugur SÖZEN*,Dr.izzet MARAL*, Dr.Erdinç BALIK*,
Doç.Dr.Ümit BAYOL**, Dr.Ragıp ORTAÇ***

* SSK Tepecik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi 3. Servis, İZMİR

** SSK Tepecik Hastanesi Patoloji Bölümü, İZMİR

*** SSBY Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Bölümü, İZMİR

ÖZET

Endometrial hiperplazi engellenmemiş östrojenik stimülasyon sonucu ortaya çıkan endometriumun hiperplastik gelişimidir. Basit glandüler hiperplaziden iyi diferansiye adenokarsinoma kadar geniş bir spektruma sahiptir. Endometrial hiperplazili hastalar, endometrium karsinomlu hastalarla aynı risk faktörlerine sahiptirler.

60 endometrial hiperplazili hasta çalışma kapsamına alındı. 26 hastaya medroksiprogesteron asetat (MPA), 34 hastaya noretisteron asetat (NEA) verilerek tedavi etkinlikleri karşılaştırıldı. Çalışma grubunda ortalama yaş 42.8 ± 6.83 yıl, parite ortalaması 2.83 ± 1.90 olarak bulundu. %40 hastada hipertansiyon, %35 hastada diabet, %56.7 hastada obezite tespit edildi. Kontrol probe küretaj sonucunda; MPA ile 22 (%84.6), NEA ile 23 (%67.6) hastanın tedavi olduğu bulundu. Her iki ilaç arasında tedavi etkinliği yönünden istatistiki olarak fark yoktu. ($p > 0.05$). MPA'nın bez epitelleri üzerine NEA'ya göre daha fazla etki gösterdiği ve aradaki farkın önemli olduğu bulundu. ($p > 0.05$). MPA verilen hastalarda, NEA verilen hastalara göre daha az yan etki meydana geldiği ve daha fazla hastada çekilme kanaması meydana getirdiği saptandı. MPA'nın endometrial hiperplazinin tedavisinde seçilecek ilk ilaç olması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler Endometrial hiperplazi, Progesteron tedavisi

T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3:332-238

Vücudun tüm sistem ve organlarında gelişen karsinomlarda olduğu gibi, kadın genital sistem karsinomlarında başarılı tedavi ancak lezyonların erken devrede,

Geliş Tarihi: 11.12.1992

Kabul Tarihi: 17.4.1993

Yazışma Adresi: Dr. Uğur SÖZEN

SSK Tepecik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi 3. Servis İZMİR

232

SUMMARY

Endometrial hyperplasia is a hyperplastic growth of the endometrium resulting from unopposed estrogenic stimulation on the endometrium. It has a broad spectrum beginning from the simple glandular hyperplasia to the well-differentiated carcinoma. The patients with endometrial hyperplasia have the same risk factors as the patients with endometrial carcinoma do.

Sixty patients with endometrial hyperplasia were included in this study. Medroxyprogesterone acetate (MPA) was administered to 26 patients. Norethisterone acetate (NEA) was administered to 34 patients and treatment effectiveness of these drugs was compared. In the study group, average age was found out to be 42.8 ± 6.83 years and average parity was 2.83 ± 1.90 . It was determined that 40% of the patients had hypertension, 35% of the patients had diabetes mellitus and 56.7% of the patients had obesity. In the result of the control probe curettage, it was found out that 22 (84.6%) patients of MPA group and 23 (67.6%) patients of NEA group were cured. There were no statistically significant differences in terms of affecting the stroma ($p > 0.05$). It was determined that the patients treated with MPA had less side effects and more withdrawal bleeding than the patients treated with NEA. It was concluded that MPA was the first choice to be considered in the treatment of endometrial hyperplasia.

Key Words Endometrial hyperplasia, Progesteron treatment

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:232-238

özellikle preinvaziv dönemde iken teşhis edilmeleri ile mümkün olmaktadır. Gerçekte karsinom klinik belirtilerini verdiği zaman çoğu kez metastazlarını yapmış ve inoperabl devreye girmiştir.

Endometrial hiperplazi; anovuluar sikluslarda olduğu gibi basit glandüler hiperplazilerden iyi diferansiye adenokarsinoma kadar geniş bir spektrum gösteren; glandüler, yapısal ve sitolojik anormallikler bulunan epitelial ve stromal proliferasyonlardan oluşan bir histopa-

T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3

tolojik antitedir (1,2). Hiperplastik endometrium normal proliferate endometrium ile iyi diferansiye adenokarsinom arasında yer alır. Hiperplastik endometrium normal proliferatif endometriumdan ayrılan glandüler ve yapısal görünüm arzeder. Belirli bir dereceye kadar sitolojik atipi olabilir veya olmayabilir. Yapısal anomaliler; kistik, dilate, nonstratifye epitel ile çevrili, tomurculanan glandlardan, pseudostratifye epitel ile çevrili oldukça kompleks yapıya kadar değişen görünümündedir. Sitolojik anormalliklerin ağırlığı yapısal bozuklukların ağırlığına paraleldir. Bezleri oluşturan hücreler ise normal proliferatif tip hücrelere göre belirgin sitomegali gösteren, yuvarlak çekirdekli, nükleer atipili ve açık renkli, belirgin nükleoluslu hücrelere kadar değişen görünümde olabilirler. Bu görünümde fokal olduğu zaman fokal hiperplaziden bahsedilir.

Endometrium karsinomunun histogenezi incelenirken üzerinde en çok durulan konu endometrium hiperplazileri ile olan etyolojik ilişkisidir (2,3,4). Endometrium karsinomlu hastaların kansere yakalanmadan önceki anamnezlerinin incelenmesinde hiperplazi geçirdikleri tespit edilmiştir (5,6,7). Endometriumun hiperplastik durumu serviksin displastik gelişimine benzemekte ve morfolojik devamlılık oluşturmaktadır. Ne yazık ki, servikal displazide olduğu gibi endometrial hiperplazi için, asemptomatik olguları taramak üzere güvenilir ve sıklıkla kullanılan bir yöntem yoktur. Böylece pek çok endometrial hiperplazili hasta gözden kaçabilmekte ve sadece yakınması olduğu zaman teşhis edilebilmekte ve endometrial örnekler alınmaktadır.

Endometrial hiperplazili ve endometrium karsinomlu hastalarda yapılan epidemiyolojik incelemeler, bu hastaların puberte döneminden menopozal döneme kadar getirdikleri bazı risk faktörlerine sahip olduklarını ortaya koymuştur (5,6,7,8,9). Endometrial hiperplazilerin endometrium kanserinin prekürsörü olarak kabul edilmeleri birçok jinekologun bu hastalığın tedavisinde histerektomiye tercih etmelerine yol açmıştır. İlk defa Kistner'in endometrial hiperplazilerin tedavisinde progesteronu kullanması ve başarılı sonuçlar almasından sonra bu tedavi şekli medikal tedaviler arasında tercih edilir olmuştur (9,10,11).

Çalışmamızda; 60 endometrial hiperplazili hasta risk faktörleri yönünden incelenmiş, bu hastalara iki ayrı progesteron türevi verilerek histopatolojik sonuçların ışığı altında tedavi etkinlikleri karşılaştırılmış; progesteron kullanılması ile büyük oranda reversibl olan bu histopatolojik ve klinik antitenin idaresinde medikal tedavinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

SSK Tepecik Doğumevi 3. Servisinde 1.3.1988 ile 1.3.1991 tarihleri arasında vaginal kanama veya diğer nedenlerle yatan hastalardan probe küretaj sonuçları endometrial hiperplazi gelen 60 hastadan 26'sı Medroksiprogesteron asetat (MPA), 34'ü Noretisteron ase-

tat (NEA) ile tedavi edildi. MPA p.0,5 mg X 3 (15 mg/gün), NEA 15 mg/gün olarak her ay 10 gün (16-25 günler) sıklık olarak verildi. Hastalar 4 ay süreyle bu tedaviyi uyguladıktan sonra 5. ay kontrol probe küretaj için çağırıldı.

Her hastanın yaşı, doğum sayısı, klinik ön tanısı kaydedildikten sonra ağırlıkları, boyları, tansiyonları ölçüldü. Metropolitan Life Insurance Company'nin obezite indeksi kullanılarak obez olup olmadıkları, açlık kan şekeri alınarak diabetli olup olmadıkları araştırıldı. İlaç kullanma süresi içindeki kanamalar ve ilaçların yan etkileri kaydedildi. Jinekolojik muayenelerinde myoma uteri tespit edilen hastalarla, anamnezinde hormon türevi ilaç kullanmasına mani bir hastalığı olanlar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Probe küretajlar steril şartlarda uygun küretle genel anestezi altında yapıldı. Alınan küretaj materyelleri %95'lik alkol solüsyonu içinde tespit edildikten sonra, histopatolojik değerlendirme için SSK Tepecik Hastanesi patoloji bölümüne gönderildi.

Histopatolojik tanımlar konulurken hiperplaziler önce diffüz ve fokal olarak ayrıldı. Gradelendirme Fox'un belirlediği morfolojik kriterlere göre (Mild=GO, Moderate=G1, Severe=G2) yapıldı. Kistik endometrial hiperplaziler ayrı olarak gösterildi, değerlendirmede diffüz hiperplazi grubu içinde incelendi. Kontrol probe küretaj sonuçlarından, desidua, atrofi, proliferasyon fazında endometrium (PFE), sekresyon fazında endometrium (SFE) ve ileri sekresyon olarak gelenler tedavi olmuş kabul edildi. Kontrol probe küretaj sonuçlarından atrofi ve ileri sekresyon, desidua grubu içinde değerlendirildi, ilaçların etkinlikleri, sonucu desidua gelen preparatlarda araştırıldı. Epitel ve stromaya ilaçların etkileri (+)=hafif, (++)=orta, (+++)=şiddetli şeklinde işaretlendirilerek değerlendirildi. Kontrol probe küretaj sonuçları değişmemiş gelenler persistan olgular olarak değerlendirildi ve bunlara histerektomi yapıldı, istatistiki sonuçların incelenmesinde $\chi^2=Ki$ kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubundaki hastalarda endometrial hiperplaziye eşlik eden risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Nulliparae oranı %10 iken, 2 ve üzerinde doğum yapanların oranı %75'dir. 40 yaş üzeri hastaların oranı %68.3'dür. Çalışma grubunun yaş ortalaması 42.8±yıl bulundu. Hipertansiyonlu hasta oranı %40, diabet %35, şişmanlık %56.7 olarak tespit edildi. Klinik ön tanılarına göre hastaların oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. En önemli klinik ön tanı metroraji (%55) iken, servikal polip ve diğer nedenlerle küretaj yapılan 8 (%13.3) hasta da endometriyal hiperplazi tespit edildi. Tablo 3'de her iki grupta ilk probe küretaj sonuçlarına göre hastaların dağılımları görülmektedir. Diffüz endometrial hiperplazi tespit edilen 12 hastaya MPA, 10 hastaya NEA verildi. Fokal endometrial hiperplazi tespit edilen 14 hastaya MPA, 24 hastaya NEA uygulandı.

Tablo 4'de tedavi olan olguların probe küretaj sonuçları gösterilmiştir. MPA grubunda %41 oranında desidua, %9.1 oranında atrofi, %4.5 oranında ileri sekresyon elde edildi. NEA grubunda %34.7 oranında desidua, %4.4 oranında atrofi, %4.4 oranında da ileri sekresyon tespit edildi. Faz (SFE.PFE) MPA grubunda 10 hastada NEA grubunda 13 (%56.5) hastada elde edildi.

Tablo 5'de her iki grupta tedavi oranları görülmektedir. Diffüz hiperplazili olguların MPA ile tedavi oranı %91.7, NEA ile %70 olurken arada istatistik fark bulunmadı ($p>0.05$). MPA ile fokal hiperplazili olgular %78.6 oranında tedavi olurken, NEA ile %66.7 hasta tedavi edildi. Aradaki fark istatistik olarak önemli bulunmadı ($p>0.05$). MPA ile daha fazla olgu (%84.6) tedavi olurken, aynı oran NEA grubunda %67.7 olarak gerçekleşti. Aradaki farklılık istatistik olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 6'da tedavi olan diffüz ve fokal hiperplazilerde desidua ve faz elde etme yönünden oranlar görülmektedir. Hem diffüz hiperplazili olgularda, hemde fokal hiperplazililerde, her iki ilaçla desidua ve faz elde edilmesi yönünden istatistik farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 7'de ilaçların bezlere ve stromaya etkileri görülmektedir. MPA ile bezlere hafif etki olmazken, NEA ile %40 oranında hafif etki gözlenmiştir. MPA ile beze ve stromaya orta derecede etki eşit oranlarda görüldü. Bu yönden NEA ile aralarında fark bulunmadı ($p>0.05$). MPA ile bezlere %83.3 oranında şiddetli etki olurken, NEA ile aynı oran %30 olup aradaki fark istatistik açıdan anlamlı bulundu ($p>0.05$).

Her iki grupta kanamanın özelliği Tablo 8'de görülmektedir. MPA grubunda çekilme kanaması oranı NEA grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p>0.05$), kırılma kanamasının NEA grubunda MPA grubuna göre daha fazla görüldüğü ve aradaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Te-

Tablo 1. Çalışma grubundaki hastalarda endometrial hiperplaziye eşlik eden risk faktörleri.

	Sayı	%
Parité		
0	6	10.0
1	9	15.0
2 ve üzeri	45	75.0
Yaş		
40 yaş altı	19	31.7
40 yaş ve üzeri	41	68.3
Hipertansiyon	24	40.0
Diabet	21	35.0
Şişmanlık	34	56.7
Hipertansiyon+Diabet	12	20.0
Hipertansiyon+Şişmanlık	15	26.7
Hipertansiyon+Diabet+Şişmanlık	7	11.7

Tablo 2. Kinik ön tanılarına göre hastaların dağılımları

Klinik ön tanı	Sayı	%
Metroraji	33	55.0
Postmenopozal kanama	4	6.7
Klimakterik kanama	6	10.0
Disfonksiyonel kanama	9	15.0
Servikal Polip	5	8.3
Diğer	3	5.0

Tablo 3. Her iki grupta ilk probe küretaj sonuçlarına göre hastaların dağılımları

HistopatolojikTanı	M P A		N E A	
	Sayı	%	Sayı	%
Kistik Endometrial				
Hiperplazi	1	3.85	3	8.82
Diffüz E H G0	8	30.77	3	8.82
Diffüz E H G1	2	7.69	3	8.82
Diffüz E H G2	1	3.85	-	-
Fokal E H G0	12	46.15	20	58.82
Fokal E H G1	2	7.69	4	11.76
Toplam	26	100.0	34	100.0

*Kistik endometrial hiperplazi olguları diffüz grup içinde değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Tedavi olan olguların kontrol probe küretaj sonuçları

Histopatolojik Sonuç	Sayı		%	
	Sayı	%	Sayı	%
Desidua	9	41.0	8	34.7
Atrofi	2	9.1	1	4.4
Proliferasyon fazında endometrium	7	31.8	7	30.4
Sekresyon fazında endometrium	3	13.6	6	26.1
İleri sekresyon	1	4.5	1	4.4
Toplam	22	100.0	23	100.0

davi olan hastalarda histopatolojik sonuç (desidua-faz) ile kanamanın özelliği arasında korelasyon bulunmadı.

İlaç kullanımı sırasında hastalarda görülen yan etkiler Tablo 9'da görülmektedir. NEA grubunda yan etki görülen hasta sayısı MPA grubuna göre belirgin olarak yüksek ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p>0.05$).

Diffüz endometrial hiperplazi G1 tanısı konulan bir olgu Şekil 1'de, bu olgunun tedavisi sonucunda elde edilen Desidua ve atrofi Şekil 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Endometrial hiperplazi etyolojisi, histopatolojik sınıflandırması ve tedavisi bakımından araştırmacılar tarafından hala tartışılan ve üzerinde belli bir anlaşmaya varılmamış bir hastalıktır. Değişik sınıflandırmaların kullanılması tanıda hatalara yol açmaktadır (2). Gal ve Edman

Tablo 5. Her İki grupta tedavi oranları

Mikroskopik görünüm	M P A				N E A				
	Tedavi(+)		Tedavi (-)		Tedavi(+)		Tedavi (-)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Diffüz Hiperplazi	11	91.7	1	8.3	7	70.0	3	30.0-	>0.05
Fokal Hiperplazi	11	78.6	3	21.4	16	66.7	8	33.3	>0.05
Toplam	22	84.6	4	15.4	23	67.7	11	32.3	>0.05

Tablo 6. Tedavi olan diffüz ve fokal hiperplazilerde desidua ve faz elde edilmesi yönünden oranlar

Mikroskopik görünüm	M P A				N E A			
	Desidua		Faz		Desiduae		Faz	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Diffüz Hiperplazi*	6	54.6	5	45.4	3	42.9	4	57.1
Fokal Hiperplazi**	6	54.6	5	45.4	7	43.8	9	56.2

* Diffüz hiperplazilerde desidua ve faz elde etme yönünden $p>0.05$ bulunmuştur.

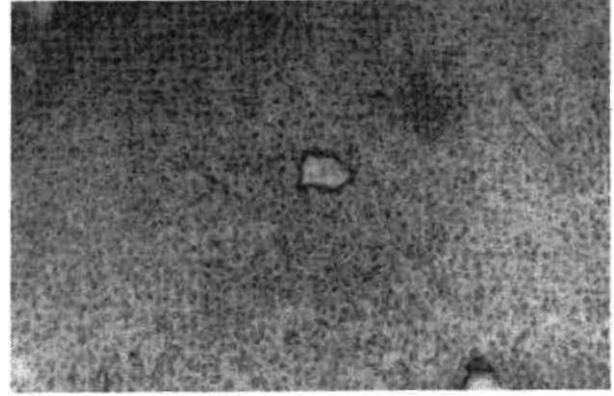
** Fokal hiperplazilerde desidua ve faz elde etme yönünden $p>0.05$ bulunmuştur.

Tablo 7. İlaçların bezlere ve stromaya etkileri

Etki	G L A N D				p	S T R O M A				p
	M P A		N E A			M P A		N E A		
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
Hafif = (+)			4	40.0						
Orta -(++)	2	16.7	3	30.0	>0.05	2	16.7	2	20.0	>0.05
Şiddetli = (+++)	10	83.3	3	30.0	>0.05	10	83.3	8	80.0	>0.05



Şekil 1. Diffüz Endometrial Hiperplazi G1:Kistik dilatasyon ve düzensiz şekil gösteren glandların gelişigüzel dağılımı ve gland epitelinde stratifikasyon. H+E,X 260



Şekil 2. Progesteron etkisinde endometrium: Yaygın desidualizasyon ve atrofik glandlar. H+E.X 130

lezyonunun tanısında değişik histopatolojik kriterlerin kullanılması, bu hastalığın prospektif ve retrospektif seyrinin bilinmemesi, bazı hastalarda küretajdan sonra gerileyebilmesi nedeniyle premalign potansiyellerinin değerlendirilmesinin zor olduğunu bildirmektedirler (11). Bazı araştırmacılar da kistik, adenomatöz ve atipik hiperplazi ile karsinoma sitununun tedavi edilmediği zaman invaziv kanserlere ilerlediğini söylemektedirler (1,2,3,4,6,7).

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3

1978'de A.B.D'de endometrium kanserli 27.000 vaka rapor edilmişken, 1981'de 38.000 yeni vaka bildirilmiştir (11). Bu 3 yılda %40 artışı gösterir. Diğer bir deyişle, her yeni doğan 45 kız çocuğunun hayatının herhangi bir döneminde endometrium kanserine gelişme riski %2.2'dir. Puberteden itibaren ortaya çıkan risk faktörlerinin kadın hayatının herhangi bir döneminde endometrial hiperplazi veya endometrium kanseri

Tablo 8. Her iki grupta tedavi sırasında görülen kanamanın özelliği

Kanamanın Özelliği	MPA		NEA		P
	Sayı	%	Sayı	%	
Çekilme kanaması	22	84.6	18	52.9	<0.05
Kırılma kanaması	1	3.9	10	29.4	0.05
Amenore	3	11.5	6	17.7	>0.05
Toplam	26	100.0	34	100.0	

nomu ile birlikte tespit edilebileceği ileri sürülmektedir (8,9,12). Yaş da bu risk faktörlerinden biridir. Reprodüktif yaşlarda endometrial hiperplazinin volüm artışı ile karakterize formları (kistik endometrial hiperplazi) görülür. Yaş ilerledikçe premenopozal ve postmenopozal yıllarda hem endometrial hiperplazi insidansı hemde daha ağır formların ortaya çıkışı artar. Çalışma grubumuzda endometrial hiperplazinin en sık görüldüğü yaş grubu 40-49 yaş grubudur. 52 yaş üzerinde endometrium kanseri gelişme riskinin daha gençlere göre 2.4 kez arttığı bildirilmiştir (9). Endometrial hiperplazili hastalarda rastlanan diğer önemli risk faktörleri ise hipertansiyon, diabet ve şişmanlıktır. Çalışmamızda hastaların %40'ında hipertansiyon, %35'inde diabet tespit edildi. 85 kg üzerinde olan kadınların kanser gelişimi için 9 kez daha fazla riske sahip oldukları bildirilmiştir (9). Çalışmamızda 85 kg üzerinde olan kadınların oranı %23.3'dür. Nulliparae de bir risk faktörüdür. Olgularımızın çoğunda paritenin 2 ve üzerinde olduğunu gözledik. Hiç doğum yapmamış 6 olgu tespit edildi.

Hastalarımız genellikle vaginal kanama yakınması ile kliniğimize başvurdular. Bunun yanında diğer bir hastalık düşünülerek küretaj yapılan olgularımızda endometrial hiperplaziye rastlanması dikkat çekiciydi. Bu bulgumuz endometrial hiperplazinin kadın hayatının herhangi bir döneminde belirti vermeden bulanabileceğini ileri süren yazarların bulguları ile (5,13)-özellikle kistik endometrial hiperplazi-korelasyon göstermektedir. Olgularımız ilk probe küretaj sonuçlarına göre değerlendirildiğinde fokal hiperplazilerin büyük çoğunluğu (%63.3) teşkil ettiği bulundu. Literatürde de fokal hiperplazilerin diffüzlerden fazla olduğu bildirilmektedir (2). Fokal hiperplaziler otonom odaklar halinde bulunabilirler (3,5).

Endometrial hiperplazilerin etyolojisinde östrojenin rolü birçok patolog ve jinekolog tarafından ortaya konmuştur (4,6,7,9,12,14). Basit ve kompleks hiperplazili ve östrojen kullanan hastaların karsinom gelişmesi yönünden düşük risk taşıdıkları ileri sürülmüştür (13,14,15,16,17). Bu hastalar küretaj ve östrojenin bırakılması ile tedavi edilebilirler. Endometrial hiperplazinin tedavisinde kullanılan progesteronun etki mekanizması (1^)^ östradiolun inaktif östrona değişimini sağlayan 17-beta dehidrojenazın stimüle edilmesi; (2) östrojenin sitozolik reseptörlerinin yeniden oluşumunun inhibe edilmesi; (3) mitoz sayısının azaltılması; (4) testosteronun klirensini artırarak endojen östradiol yapımını azaltılması

Tablo 9. Yan etkiler

Yan Etki	MPA		NEA	
	Sayı	%	Sayı	%
Bulantı	3	50.0	1	5.6
Şişkinlik	2	33.3	10	33.3
Başağrısı	1	16.7	7	38.9
Toplam	6	100.0	18*	100.0

p<0.05

şeklinde. Kistner progesteron tedavisi sonucunda oluşan durumu glandüler regresyon olarak tanımladı (10). Genital organlar üzerinde gestagenlerin tesiri, özellikle endometriumda sekretuar gelişme ve transformasyon olarak kendini gösterir. Progesteronlar, glandüler hücrelerin sekretuar hale gelmesi, mitotik aktivitede azalma, stromal hücrelerin desidual hücrelere dönüşmesi, progesteron tarafından stimüle edilen hücrelerin otodigesyonu gibi histopatolojik değişiklikler meydana getirirler. En erken morfolojik görüntü tedavinin ilk 2-3 gününde oluşan subnükleer vakualizasyondur. Özellikle premenopozal, hatta menopozal ve postmenopozal hastaların progesteron ile tedavi edilebileceği rapor edilmiştir (18,19,20,21). Menopozal ve postmenopozal hastalara direk cerrahi girişimin uygulanması gerektiğini söyleyen yazarlarda vardır (1,22). Sıklık 10 gün süreyle 4 ay progesteron uygulaması sonucunda; MPA verdiğimiz hastaların %84.62'si, NEA verilen hastaların %67.7'si tedavi oldu. MPA ile tedavi oranımız ve hastaların verdiği klinik cevap NEA uygulanan hastalara göre oldukça iyi olmasına rağmen istatistiki olarak fark bulunamadı. Genel olarak progesteron verdiğimiz hastaların 45'i (%75) tedavi oldu. 15 (%25) hastada persistans saptandı. Bu hastalara histerektomi uygulandı. Tedaviye cevap vermeyen bu olguların progesteron etkisi için gerekli olan progesteron reseptörlerine sahip olmadıkları kabul edilmektedir (5,23,24). Ferenczy ise 10 mg/gün, 10 gün süreyle sıklık MPA verdiği sitolojik atipisi olmayan olguların %80'ini tedavi etmiştir (20). Sitolojik atipili olgularda ise, daha yüksek doz uygulamasına rağmen %25'inde başarılı olmuştur. Ferenczy'e göre bunun nedeni sitolojik atipi olabilir.

Oral uygulamanın üstünlüğü parenteral tedavinin aksine progesteronları istediğimiz süre belli bir seviyede tutabilmeyi sağlaması ve endometriumda normal bir si-

klustakine benzer bir serkesyona yol açması, dolayısıyla tedavi bitiminde bir çekilme kanaması oluşturmasıdır. Biz genç hastalarda siklik progesteron tedavisini öneriyoruz. Bu hastalarda amaç normal fizyolojiye dönmek olmalıdır. Bazı araştırmacılar da 40 yaş altında endometriumda siklik diferansiyasyona sebep olacak siklik progesteron tedavisini önermektedirler (5,8,10,18,22). Çalışmamızda 40 yaş üzerindeki hastalarda %78 oranında başarılı olundu. 40 yaş üzerinde MPA verilen hastaların %89.5'i tedavi oldu, aynı yaş grubunda kontinü kullanarak sırasıyla %92 ve %86'lık başarı oranları bildirdiler (11,19). Kistner, Gambrell ve Griesinger 40 yaş üzerinde de siklik progesteron tedavisinin başarılı olduğunu bildirmektedirler (10,18,21). Sherman ise 40 yaş üzerinde profilaktik olarak operasyon önermektedir (22). Lindahl ise parenteral yüksek doz ile (1000 mg/hafta) yüksek başarı oranları bildirmektedir (23,24).

Bir hiperplazi tedavisinde önemli olan guddeler üzerinde etkinin sağlanmasıdır. Çünkü gestagen tedavisinin amacı; bezi östrojen etkisinden kurtararak sekresyona geçirmek olmalıdır. Zira hiperplazinin başlıca elemanı bezlerdir. Guddede etki sağlayamayan bir tedavi hiperplaziye ortadan kaldıramayacaktır. Progesteron tedavisinde doz ve sürede önemlidir. Progesteronun en az 3 ay ve yüksek dozda etkisi sonucu desidua meydana gelir. Çalışmamızda siklik uygulama ile, MPA'nın NEA'ya göre bezlere %83.33 oranında şiddetli etki yapmış, aynı etki NEA ile %30 oranında gerçekleşmiştir. Stomaya her iki ilaç hemen hemen eşit derecede etki yapmıştır. Bulgularımız Griesinger'in bulguları ile uyumludur. Griesinger MPA'nın bez epitellerine daha fazla etkili olduğunu, NEA'ya göre daha fazla desidua ve atrofi meydana getirdiğini bildirmiştir (21). NEA ile tedavi sırasında hastalarından elde ettiği sonuçlar tatmin edici değildir.

Hiperplazi tedavi edilirken hiperplazinin fokal veya diffüz oluşu önem taşımaktadır. Fokal hiperplaziler fokal halinde bulduklarından, doku dağılımları eşit değildir (4). Endometrium defektlidir. Reseptör dağılımlarında eşit değildir. Diffüz hiperplazilerde reseptör ve doku dağılımları homojendir. Endometrium defektli değildir. Dolayısıyla diffüz bir hiperplaziye herhangi bir ilaçla etki etmek daha kolaydır. Çalışmamızda, diffüz hiperplazilere MPA ile yüksek oranda hakim olundu. Fokal hiperplazilerde, MPA ile yüksek oranda tedavi olmalarına rağmen NEA'nın tedavi oranı ile aralarındaki fark azdı. Tedavi olan olgularda diffüz ve fokal hiperplazilerde desidua ve faz elde edilmesi yönünden iki ilaç arasında fark bulunamadı. Ancak, yan etkilerin daha az olması ve gözlenen çekilme kanaması oranı yönünden MPA, NEA'dan üstündü.

Disfonksiyonel kanamalar için yapılan probe küretajların 1/3'ünün sonucunun endometrial hiperplazi geldiği bilinen bir gerçektir. Son zamanlarda, endometrial hiperplazili hastaların DNA profili, nükleer morfolometri, progesteron challenge test ve plazminojen aktivatör gi-

bi parametrelere dayanılarak endometrium kanseri yönünden risk durumlarının belirlenebileceği rapor edilmiştir (5,24,25). Ancak bütün bunların yeni çalışmalarla desteklenmesi şarttır. Bu kadar sık rastlanan bir lezyonun endometrium karsinomu prekürsörü kabul edilmesinde, klinisyenlerin bu hastalığın idaresinde, 40 yaş üzerinde cerrahi tedaviyi tercih etmelerine yol açmaktadır.

Sonuç olarak; çalışmamızın da kanıtladığı gibi, endometrial hiperplazinin progesteron ile tedavisinde başarı oranı %75-85 arasında değişmektedir. Bu kadar yüksek bir oran ilk planda cerrahi tedavinin düşünülmesinin gereksizliğini ortaya koymaktadır. Progesteron tedavisi; hastanın operasyon maliyetleri ve yatış süresi düşünüldüğünde operatif tedaviye göre son derece ucuzdur. Ayrıca cerrahi tedavinin getireceği riskler progesteron tedavisine göre oldukça fazladır. Dolayısıyla hasta 40 yaş üzerinde bile olsa öncelikle progesteron tedavisi yapılmalı, tedavi siklik uygulanarak hasta normal menstrüel düzene sokulmalıdır. Bu tedavi metodunun tek dezavantajı, hastaların bu tedaviden sonra uzun süre ve düzenli olarak endometriumdan örnek alınarak izlenmelerinin gerekli olması olabilir. Endometrial hiperplazi tedavisinde MPA %84'ük yüksek etkinliği, 40 yaşın üzerinde %89.5'lük tedavi oranı sağlanması, diffüz hiperplazilere kolaylıkla hakim olması ve özellikle bez epitellerine çok yüksek etkinlik oranı ile seçilecek ilk ilaç olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baysal Ç. Endometrial hiperplazi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 1988; 20:53.
2. Fox H: Endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Obstetrical and Gynecological Pathology 1987, pp: 354.
3. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia. Cancer 1984; 56:403.
4. Fox H, Buckley CH. The endometrial hyperplasia and their relationship to endometrial neoplasia. Histopathology 1982; 6:493.
5. Christopherson WM, Gray LA. Premalignant lesions of the endometrium: endometrial hyperplasia and adenocarcinoma in situ. In: Coppleson M. Gynecologic oncology. 1992: 731
6. Scully RE. Definition of endometrial carcinoma precursors. Clin Obstet Gynecol 1988; 48:531.
7. Gambrell RD. The role of hormones in the etiology and prevention endometrial cancer. Clin Obstet Gynecol 1986; 13:695
8. Chamlian DL, Taylor HB. Endometrial hyperplasia in young women. Obstet Gynecol 1970; 36:639.
9. Gusberg SB. The individual at high risk for endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1976; 49:385.
10. Kistner RW. Treatment of hyperplasia and carcinoma in situ of endometrium. Clin Obstet Gynecol 1982; 25:63.

11. Gal D, Edman CD, Vellios F. Long term effects of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 146:282.
12. MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with or without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:448.
13. De Cecco L, Gerbaldo D, Fulchei E, Ferraiolo A, Baracchini P, Bernardini L, et al. Endometrial response in sequential cyclic therapy assessed with associated by hysteroscopy and histology. *Maturitas* 1992; 15:199.
14. Gelfard MM, Ferenczy A. A prospective 1 year study of estrogen and progestagen in postmenopausal women. Effects on endometrium. *Obstet Gynecol* 1989; 74:398.
15. Darj E, Nilsson S, Anelsson O. Clinical and endometrial effects of estradiol and progesterone on postmenopausal women. *Maturitas* 1991; 13:109.
16. Hawthorne RJS, Walsh D, Hart DM. The endometrial status of women on long term continuous combined hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:939.
17. Schlesselman JJ. Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception* 1991; 43:557.
18. Gambrell RD Jr. Progestagen therapy. In: Rayburn WF, Zuspan FD. *Drug therapy in obstetric and gynecology*. 1992: 542.
19. Wentz B. Progestin therapy in the lesions of the endometrium. *Semin Oncol Suppl* 1985; 1:23.
20. Ferenczy A, Gelfard M. The biologic significance of cytologic atypia in progesterone treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:126.
21. Griesinger R, Schindler AE. Therapie mit gestagens bei hyperplastischen Veränderungen der endometriums. *Geburts u Frauenheilk* 1986; 46:690.
22. Sherman AI, Brown S. Precursors of the endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 60:947.
23. Lindahl B, Willen R. Endometrial hyperplasia. Clinicopathologic considerations of prospective randomized study after abrasio only or high-dose gestagen treatment. Result of 2 years follow-up of 292 patients. *Anticancer Res* 1991; 11:403.
24. Lindahl A, Alm P, Ferro M, Norgren A. Endometrial hyperplasia: A prospective randomized study of histopathology tissue receptors and plasma steroids after abrasio with or without high dose gestagen treatment. *Anticancer Res* 1990; 10:725.
25. Tezuka F, Higashima H, Hamiki T. Quantitative analysis of nuclear distribution pattern differentiating carcinoma from hyperplasia in endometrial cytologic studies. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:648.