

KLİNİK ARAŞTIRMALAR :

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları Kliniği

UZUN ETKİLİ PROGESTİNLERLE TEDAVİNİN POST ABORTİF SEKELLERİ ÜZERİNDE KLİNİK ÇALIŞMA*

Prof. Dr. Rıza Onarır**

Doç Dr. Aykut Kazancıgil**

Dr. Selçuk Erez**

Dr. Oktay Saydam**

Dr. Ahmet Güllüklük**

GİRİŞ

Uzun etkili progestinler keşfedildikleri günden bu yana progesteron yetersizliği sonucu meydana geldiğine inanılan obstetrik problemlerin tedavisinde kullanılmışlardır. Bunlardan medroksiprogesteron (***) dişi fetusa, benzerlerinden az maskülinizasyona yol açtığı için daha yaygın olarak uygulanmıştır. (1)

Zamanla, bu maddelerin düşük önlemek amacıyla kullanılması sonucu, «missed abortion» oranının çoğaldığı (2), uzun süreli amenore devrelerinin görüldüğü (3) (1), bir süre infertilitenin beklenilebileceği (4), hastaların % 50 sinden fazlasında post - abortal ya da postpartum devrede uzun süre gayr - ı muntazam kanamaların belireceği (5), (6) yine postaportal ve puerperal uzun süreli galaktore görülebileceği tesbit edilmiştir. (7)

Bu gerçeklere ve hatta kesin istatistiksel metodlara uyularak, çifte kör deneyle yapılmış uygulamalarda plasebo ile bu tür progestinler arasında, abortosu önleme açısından bir fark bulunmamış olmasına (8) rağmen, bu ajanları geniş çapta uygulamanın hâlen

* VII. Uluslararası Jinekoloji Seminerinde (Ankara - 1972) tebliğ edilmiştir.

** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Kliniği.

*** 17-a-hydroxy-6-a-methylprogesterone.

devam etmekte olduğu bir gerçektir. Bu ,şubemizin bu maddelerin obstetrikte kullanılışı konusunda henüz kesin ve genel bir yargıya ulaşamamış olduğu şekilde yorumlanabilir.

Biz, özellikle bu nedenle ve bu maddelerin postabortal sekelleri sonucu yapılan endometrium biyopsilerinde ortaya çıkan bulguların tanınmasının, bu sekinin tedavisini yükümlenmiş hekime büyük çapta yardımcı olacağına inandığımızdan, bir grup düşük tehdidi nedeniyle depo progestinlerle tedavi edilmiş vak'ayı, klinik seyir ve belirli bir süre sonra endometriumlarının gösterdiği histolojik özellikler açısından, düşükle sonuçlanmış ve depo progestin verilmemiş abortus imminens vak'alarından meydana gelen bir kontrol grubu ile karşılaştırdık.

MATERYEL VE METOD

«Haphazard Sampling» usulüyle seçilmiş ve abortus imminens tedavisi amacıyla i.m. yoldan 100 mg. medroksi-progesteron esetat (*) verilmiş, ancak 1-4 gün içinde düşük yapmış olan 16 vak'ada, düşükten tam 30 gün sonra endometrium biyopsisi yapılmış ve bu tetkik sırasında düşüğün gerçekleşmiş olduğu tarihten biyopsinin yapıldığı güne kadar geçen devredeki adet özellikleri sorulmuştur.

Aynı nitelikte olan, yani abortus imminens olarak teşhis edildikleri halde, "Haphazard Sampling" usulüyle seçilmiş herhangi bir kısa ya da uzun etkili hormonla tedavi edilmemiş ve 1-4 günde düşük yapmış 14 kişilik bir kontrol grubuna da düşükten 30 gün sonra endometrium biyopsisi yapılmış ve bu grubun da düşükle biyopsi tarihleri arasındaki adet özellikleri tesbit edilmiştir.

Endometrium biyopsi materyeli, hematoksilin-eozinle boyanarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

Kontrol Grubunda Post-Abortal Kanama Özellikleri (Postabortal Bleeding Characteristics in the Control Group)

	Vaka Sayısı	%
1. Normal Adet	10	71.4
2. Menometroraji	4	28.6
3. Polimenore	0	(0)
4. Amenore	0	(0)
TOPLAM	14	100

TABLO : I

(*) Depot - Provera.

Medroksiprogesteron Asetat Verilmiş Vak'alarda Post - Abortal Kanama
Özellikleri (Postabortal Bleeding Characteristics in the M.P.A. Group)

	Vaka Sayısı	%
1. Normal Adet	5	31.3
2. Menometroraji	8	50
3. Polimenore	0	0
4. Amenore	3	18.7
TOPLAM	16	100

TABLO : II

Kontrol Grubunda Olanların Abortustan 1 ay Sonraki Endometriumun
Histolojik Özellikleri (Postabortal Endometrial Histological Findings in the
Control Group)

	Vaka Sayısı	%
Normal Proliferasyon Devri	11	78.6
Normal Sekresyon Devri	3	21.4
Atrofi	0	(0)
Hiperplazi	0	(0)
TOPLAM	14	100

TABLO : III

Medroksiprogesteron Asetat Verilmiş Vakalarda Abortustan 1 ay Son-
raki Endometriumun Histolojik Özellikleri (Postabortal Endometrial His-
tological Findings in the Medroxyprogesteron Acetate Group)

	Vaka Sayısı	%
Proliferasyon Devri	4	25
Gayrimuntazam Sekresyon Devri	2	12.50
Atrofi	3	18.75
Proliferatif Hiperplazi		
Kistik Glandüler Hiperplazi	7	43.75
TOPLAM	16	100

TABLO : IV

Null hipotenize göre yapılmış olan istatistiksel değerlendirmede iki grup
arasındaki bu klinik ve histolojik özellik farklar anlamlı bulunmuştur.

DEĞERLENDİRME VE SONUÇ

Kontrol grubu ve medroksiprogesteron verilmiş olan grup, postabortal kanama özellikleri açısından karşılaştırılınca, birinci grupta düşükten 1 ay sonra vakaların % 71.4' ünün normal adet görmeğe başlamış olmalarına karşılık, ikincisinde vakaların ancak % 31.3 ünün 1 ay sonra normal adet görebildiklerini müşahade ediyoruz.

Menometroraji gösteren vakalar kontrol grubunun % 28.6 sını medroksi progesteron grubunun ise % 50 sini meydana getirmektedirler. Kontrol grubunda hiç amenoreli vaka bulunmadığı halde, medroksiprogesteron grubunda vakaların % 18.7 sinde amenore vardır.

Postabortal devrede görülen menometroraji vakaları diğer araştırmacıların yansıttıkları oranlarla uyusmaktadır. (5) Genellikle bu kanamaların doz ve süre ile bir ilgisi bulunmadığı ifade edilmiştir. (5)

Turner, medroksiprogesteron asetat verildikten sonra postpartum devrede % 72 - 75 civarında menometroraji görülmüştür. (6) Onun vakaların arasında bu anormal kanamalar nedeniyle postpartum devrede «curettage» a ihtiyaç duyulanları sayısı oldukça kabarıktır. Bizim medroksi progesteron verilmiş postabortal vakalarımızın dörtte birinde kanama miktarca fazla idi: Bu gerçek, bir kaç ay önce spontan abortus geçirmiş vakalarda menometroraji ile karşılaşan hekimin hastasının uzun etkili progestin alıp almadığını araştırması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Böylece uzun etkili progestin kullanmış olmak, gebelik ürünlerinin kısmî retansiyonu ve trofoblastik hastalık yanında postabortal kanamalarda ayırıcı teşhiste nazar-ı itibare alınması gerekli bir antite olarak ortaya çıkmaktadır.

Literatürde «Postabortif Metropati» olarak nitelendirilmiş ve çeşitli şekillerde izahına çalışılmış olan (9) düşük sonrası kanamaların klinik özelliklerini ve histolojik bulgularını yansıtan araştırmaların raporlarında bulunan ortak bir özellik, bu vakaların düşük tehdidi safhasında uzun etkili bir progesteron alıp almadıklarının yeterince incelenmemiş olmasıdır. Medroksiprogesteron ve ben-

zeri uzun etkili progesteronun kullanılmasını takip eden gayrı muntazam kanamaları yansıtan araştırmacıların genellikle 350 - 500 mg. gibi nisbeten yüksek dozlar kullanmış oldukları bir gerçektir. Bu ve daha yüksek dozlar uzun sürmüş düşük tehdidi vakalarında kullanılmıştır. Bizim vakalarımızda kullanılan doz 100 mg'dır. Yani nisbeten düşüktür ve genellikle kısa sürmüş bir düşük tehdidi vakasında kullanılmış olabilecek dozdur. Bu dozun bile büyük bir oranda meno - metrorajiye yol açtığı görülmektedir.

Endometriumun histolojik nitelikleri açısından bir karşılaştırma yapıldığı zaman kontrol grubunda abortustan 1 ay sonra % 78,6 vakada normal proliferasyon fazı özellikleri, % 21,4 vakada ise, normal bir sekresyon devrinin özellikleri bulunduğu görülmektedir.

Medroksiprogesteron verilmiş olan grupta, vakaların ancak % 25 inde normal bir proliferasyon fazı görülmekte, % 43,75 vakada proliferatif hiperplazi ya da glandüler kistik hiperplazi bulunmaktadır. Kontrol grubunda bulunmayan atrofik nitelikte endometrium M. P. A. medroksiprogesteron kullanmış hastalarda % 18,75 nisbetinde mevcuttur.

Medroksiprogesteron'un bu atrofik etkisi, ilâcın hiperplazi adenomatöz hiperplazi ve endometrium kanseri tedavisinde kullanılması fikrine yol açmıştır; konu üzerinde geniş yayın mevcuttur, memleketimizde de Çanga ve Ark (10), bu yönde bir çalışma yapmışlardır.

Vakalarımızın % 12,5 ında görülen sekresyon fazı ise, bazı açılardan hususiyet arz etmektedir.

Bu vakalarda gevşek, bir stroma ve yeterince gelişmeden progesteron etkisi altında kalmış olan guddeler bir arada bulunmaktadır. Medroksiprogesteron verilmiş vakalarımız arasında proliferatif hiperplazi yanında decidual reaksiyon gösterenler mevcuttur. Yine bu grupta ariastella fenomeni gösterenlerin de mevcut olduğu bilinmektedir. (11) Bu bulgular postabortal devrede karşılaşılabilecek uterus kanamalarında, hekimin yanılarak dış gebelik (12) ihtimali üzerinde durabileceğini de ortaya koymaktadır.

Ektopik gebelik şüphesinin ise, hastanın hiç olmazsa bir süre hastanede gözlem altında tutulmasına bazen de gereksiz bir operasyona yol açabileceği muhakkaktır.

Progesteron'un myometrium dokusu üzerine spesifik tesiri olduğu in - vivo ve in - vitro olarak isbat edilmiş bir gerçektir. Ancak fotüs ve eklerinin hayatiyetinin idamesi açısından uzun etkili progestinler ele alındığı zaman ulaşılan sonuçlar farklı olmaktadır : Tartıştığımız bulgularla gösterildiği gibi, yol açtığı komplikasyonlar yanında progestinlerin erken düşüklerde kullanılmasının gerçekten tedavi edici bir etki icra ettiklerini yansıtan çalışmaların yokluğu, bizi konu üzerine bilhassa eğilmeğe sevketmektedir. Ayrıca ilk trimestre abortuslarında görülen idrar pregnandiol seviyesi düşüklerinin abortusların sebebi mi, yoksa bir neticesi mi olduğu konusu üstünde biraz daha durmak gerekir kanısındayız.

Ö Z E T

Abortus İmmineas tedavisi amacıyla i. m. yoldan 100 mg. medroksiprogesteron asetat (M. P. A.) verilmiş, ancak 1 - 4 gün içinde düşük yapmış olan 16 vakada düşükten 30 gün sonra endometrium biyopsisi yapılmış ve düşüğün gerçekleştiği tarihle biyopsinin yapıldığı gün arasındaki kanama özellikle 14 kişilik herhangi bir hormon tedavisi görmemiş kontrol grubundan elde edilen bulgularla karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma menometroraji ve amenore şikâyetlerinin M. P. A. verilmiş olan grupta anlamlı bir şekilde arttığını, endometriumda atrofi proliferatif hiperplazi ve kistik glandüler hiperplazinin yine bu grupta sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bulgularımızın ışığı altında, düşük tehditlerinde uzun etkili progestinlerin rutin olarak kullanılması hakkındaki normların yeniden gözden geçirilmesi uygun olur kanaatindeyiz.

S U M M A R Y

Postabortal consequences of the use of A Long - Acting Progesterone

A group of 16 patients who had presented themselves with abortus imminens have been treated with 100 mg. of medroxyprogesterone acetate (Depo - Prorera) (m.p.a.) Endometrial biopsies we-

re taken from the members of this group one month following their abortions that had taken place within 1 - 4 days after the treatment.

The bleeding characteristics and the endometrial findings of the members of this group were compared with those of a control group. This comparison revealed that there is a significant increase in menometrorrhagia in the m.p.a. group. Histological studies showed the presence of atrophy, proliferative hyperlasia and cystic glandular hyperplasia as well as insufficiently developed secretory findings in the endometrium of the m.p.a. group. Arias-stella phenomenon and decidual reactions were also present. These findings were not encountered in the control group.

The frequency of abnormal bleedings necessitating curettage and misleading histological findings in the patients treated with long acting progesterons should be judged against the possible benefits of their use.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — RUBİN, A.: Prologed amenorrhea following medroxyprogesterone. (Amer. J. Obstet. Gynec. **88**: 1092 - 1093, 1964.
- 2 — PİVER, M. S., BOLOGNESE, R. J., FELDMAN, J. D.: Long - acting progesterone as a cause of missed abortion. Amer. J. Obstet. Gynec. **97** : 579 - 581, 1965
- 3 — WHİTELAW, M.J., NOLA, V. F.: Accuracy of the immunologic pregnancy test in early pregnancy and abortion. Obstet. Gynec. **27** : 72, 1966
- 4 — WHİTELAW, M. J., NOLA, V. F., KALMAN C. F.: Irregular menses; amenorrhea and infertility following synthetic progestational agents. JAMA. **195** : 780 - 782, 1966
- 5 — ROBERT, J. RUBY.: Dysfunctional bleeding subsequent to progestin therapy. Obstet. Gynec. **26** : 467 - 469, 1965
- 6 — TURNER, S.: Prolonged dysfunctional uterine bleeding subsequent to prenatal therapy with paranteral potent progestogens. Obs. Gynec. (N.Y.) **4** : 218 - 221, 1965

- 7 — BOLOGNESE, R.J., PÍVER., FELDMAN, J.D.: Galactorhea and abnormal menses associated with a long-acting progesterone. JAMA. 199: 100 - 101, 1967. Z
- 8 — SHEARMAN, R. P., GARRET, M. J.: Doubleblind study of effect of 17-hidroxyprogesterone caproate on abortion rate. Brit. Med. J. 1 : 292, 1967
- 9 — NOGALES, F., PARACHA, J.: Metropatias postabortitas. Acta Gynec 16 : 7 - 13, 1965
- 10 — ÇANGA, Y., YAVUZ, H.: Andometrium hiperplazisi ve karsinomunda hidroxyprogesterone esatet tedavisi. XX. M. Türk Tıp Kongresi, Tebliğ, Sayfa 663, 1968
- 11 — AZZOPARDİ, J. G., ZAYİD, I.: Synthetic progesterone - oestrogen therapy and uterine changes. J. Clin. Path. 2016: 731 - 738, 1967.
- 12 — GÜVENER, S., HÜLAGÜ, C., KAZANCIGİL, A., KÖSEBAY, D.: Dış gebelikde andometrium bulguları, arias - stella fenomeni hakkında. Cerr. Tıp. Bült. 2 : Sayı : 3, 1968

(Mecmuaya geldiği tarih: 27 Ekim 1972)