

### **Leomyoma Uteri Tedavisinde Buserelin Kullanımı ve Sonuçları**

*İsmen İNAN<sup>1</sup>, Selma TOKUÇOĞLU<sup>1</sup>, Levent YAŞAR<sup>1</sup>, Sefa KELEKÇİ<sup>1</sup>, Hüseyin AYDOĞMUŞ<sup>2</sup>, Serpil AYDOĞMUŞ<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Uz. Dr. S.B.Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği*

<sup>2</sup> *Arş. Gör. Dr. S.B.Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği*

#### **Özet**

*Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 1989-1992 yılları arasında başvuran 10 leomyoma'lı hastada buserelin nasal sprey (1200mg/gün) uygulamasının sonuçları araştırıldı.*

*Tedavi sırasında leomyom boyutlarındaki küçülme, Estradiol ve Progesteron seviyelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. Estradiol ve Progesteron seviyeleri menopozal sınırlarda idi.*

*Leomyom boyutlarındaki ortalama küçülme %54 idi ve bir hastada leomyom tamamen kayboldu. Estradiol ve Progesteron seviyelerindeki ortalama azalma sırası ile %80.4 ve %92.1 idi.*

*Anahtar Kelimeler: Leomyoma, Buserelin Nasal Sprey.*

#### **The Results Of Buserelin In Treatment Of Leiomyoma Uteri**

#### **Abstract**

*The results of Buserelin nasal spray application (1200mg/day) were evaluated on 10 patients with leiomyoma between the years of 1989 and 1992 at the obstetric and Gynecology Clinic of Ankara State Hospital.*

*At the end of treatment, shrinkage in the dimensions of leiomyomas and decrease in the levels of estradiol and progesterone were statistically significant. Both, estradiol and progesterone levels were in menopauseal range.*

*Mean reduction in the deminsions of leiomyomas was 54% and in one patient leiomyoma disappeared completely.*

*Mean reduction in the levels of estradiol and progesteron were 80.4% and 92.1% respectively.*

*Key Words: Leiomyoma, Buserelin nasal spray*

## Giriş

Kadın genital organlarının en sık görülen tümöral hastalığı myoma uteridir. Kadınların ortalama %17.25'inde görülür ve laparatomilerin %60 nedeni myoma uteridir. (1,2,3)

Hastalığın hormon bağımlı karakteri ve jinekoloji pratiğinde önemli yer tutması değişik tedavi alternatiflerini her zaman araştırmacıların gündeminde tutmuştur.

Ayrıca infertilite ve subfertilite açısından da myoma uteri ciddi problemler oluşturabilir (4,5).

Reproduktif çağın bir hastalığı olması açısından tedavide konservatif veya tıbbi yöntemlerin uygulanması radikal cerrahi girişimlere karşı önemli bir kazanç sağlayacaktır. Bu kazançlar, fertilitenin sürdürülmesi ve hastanın cerrahi riske sokulmaması şeklinde özetlenebilir.

Tedavi seçenekleri arasında tıbbi yöntemler hala yetersiz ve henüz araştırma düzeyindedir. Bu amaçla şimdiye kadar değişik gestagenler (Medroxy progesteron acatate), antiöstrojen-antiprogesteron olan 19 nonsteroid (gestrión), Danazol (antiöstrojen) ve LHRH analogları kullanılmıştır. Son yıllarda LHRH analogları oldukça popüler ve umut verici nitelikte bulunmuştur (6,7).

Herşeye rağmen myoma uterinin tıbbi tedavisi, henüz cerrahi tedavinin bir alternatifi değildir. Çünkü sonuçlar çoğunlukla reversibldir ve tedavi sonrası myom tekrar eski büyüklüğüne ulaşmaktadır (8).

LHRH analoglarının etki mekanizması pulsatil gonadotrop sekreyonunun bozulması, reseptör sonrası enzim aktivasyonlarında ve reseptör sayısında azalma, biyolojik olarak daha az aktif hormon sentezlenmesiyle karakterize olan "Down-regulation" ile açıklanmaktadır. Böylece analog olmalarına rağmen, LHRH analogları, hipofizer bir desensitizasyona yol açmaktadır. Sonuç olarak da ovarian hormon yapımı baskılanıp, menapoza benzer hipöstrojenemik bir durum elde edilerek myom küçültülmektedir (9).

## Materyal - Metod

Çalışma grubuna; 1989-1992 yılları arasında kliniğimize başvuran 14 hasta alındı. Bunlardan bir tanesi ilaç alımına ait reaksiyonlar, 3 tanesi kontrole gelmemeleri nedeniyle çalışma grubundan çıkarılarak, yaşları 27 ile 49 arasında değişen 10 hasta dahil edildi. Yaş ortalamaları  $38\pm6$  idi.

*SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(3): 12-15*

Hastalar değişik nedenlerle cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalar arasından seçildi. Tedavi öncesi ve sonrası Estradiol (E2), Progesterone (P), Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH), Luteinize Edici Hormon (LH), Testesteron değerleri ve myom büyüklüğü ölçüldü. Myom büyüklüğü Ultrasonografi (USG) (Shimadzu Shimasonic SD2-300 3.5 MHZ Convex probe) ile en geniş kesitin, büyük ve küçük çapları baz alınıp, alanı hesaplanarak belirlendi. Hormon seviyeleri için (Diagnostic Products Corporation) uygun kitleler kullanıldı. Tedavide bir GnRH analogu olan (D-Ser (But) 6-LHRH (1-9) nonapeptide ethylamide) Buserelin (suprefact R, Hoechst) nasal sprey  $4\times300\ \mu\text{g/gün}$  dozuyla 6 ay süreyle kullanıldı. Hastalar 2 ay aralıklarla kontrole çağırılıp USG, hormon profili, pelvik muayene ile değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışma grubuna alınan 10 hastada tedavi öncesi myom büyüklüğü ortalama  $1038\pm759.2\text{mm}^2$  idi. 6 aylık tedavi sonrasında ortalama büyüklük  $399.7\pm281.6\text{mm}^2$ , ortalama küçülme %54.2 olarak saptandı (Tablo 1).

Tedavi öncesi ve sonrası hormon profili ortalama değer olarak ; E2 tedavi öncesi  $87.7\pm49\ \text{pg/ml}$ , tedavi sonrası  $17.6\pm9\ \text{pg/ml}$  idi ( $p<0.02$ ). Azalma oranı %80.4 idi. Bu değer istatistiksel olarak da anlamlı idi. Tedavi öncesi Progesteron  $3.94\pm5\ \text{ng/ml}$ , tedavi sonrası ise  $0.16\ \text{ng/ml}$  idi. Azalma oranı %92.1 idi. Bu değerde istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

Tedavi öncesi ortalama Testesteron, FSH, LH değerleri sırası ile  $0.47\text{pg/ml}$ ,  $5.94\pm2\ \text{mIU/ml}$ ,  $4.37\ \text{mIU/ml}$  idi. Tedavi sonrası ortalama Testesteron, FSH, LH değerleri;  $0.225\ \text{pg/ml}$ ,  $4.20\pm1\ \text{mIU/ml}$ ,  $3.50\pm2\ \text{mIU/ml}$  idi. Ortalama azalma oranı Testesteron için %52.1, FSH için %28.7, LH için %19.6 olarak saptandı (Tablo 2). Bu son üç parametre için azalma oranı istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tedavi süresince hastalardan 8'i amenoreye girdi, biri polikistik over sendromu olan 2 hastada düzensiz kanamalar tedavi boyunca devam etti. Hastalarda amenore 8 ile 27. günlerdeki kanamayı takiben yerleşti. Menstruel kanamanın başlaması tedavinin bitiminden sonraki 28 ile 35'inci günlerde görüldü.

**Tablo 1. Myomaların tedavi önceki ve sonraki büyüklüğü**

Tedavi süresince görülen yan etkiler ise;

	Sayı	Yüzde (%)
Vazomotor bozukluklar	10	100
Vaginal kuruluk	4	40
Nazal irritasyon	3	30
Baş ağrısı	3	30
Uykusuzluk	1	10
Epistaksis	1	10

olarak belirlendi. Ancak olası bir osteoporotik değişikliği ortaya çıkarmak için "Computerized Quantitative Tomography" olanağımız yoktu. Literatürde sunulan osteoporoz oranı %5 idi ve reversibl olduğu bildirilmişti (10-11).

**Tablo 2. Tedaviden önce ve sonra hormon profili**

Epistaksisli hastadan alınan nazal biopsi nonspesifik iltihap olarak değerlendirildi. Nasal atrofi hiçbir hastada belirlenmedi.

	Tedavi Öncesi (mm <sub>2</sub> )	Tedavi Sonrası (mm <sub>2</sub> )	Fark	Azalma %
1	395	169	226	57
2	2281	657	1624	71
3	728	325	403	55
4	2530	942	1588	62
5	523	238	285	54
6	1539	0	1539	100
7	133	56	77	57
8	730	431	247	40
9	803	577	226	28
10	725	593	132	18
Ortalama	1038.7±75	399.7±28	639.0±62	54.2±21

### Tartışma ve Sonuç

Buserelin tedavisiyle hipoöstrojenik bir ortam sağlandı. Altı aylık bir tedavi sonrası myomlarda küçülme oranı %54.2 idi ve hastanın birinde myom nüvesi tamamen kayboldu.

Vallen Howen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 6 aylık tedavi sonunda, olguların %70'inde ortalama %66 oranında küçülme tespit edilmiştir (12).

Vallen Howen ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada 6 aylık Buserelin (3x300 µg) tedavisi sonucu uterus hacminde SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(3): 12-15

%44.4 oranında myom nuvelerinde ise %57.3 oranında küçülme tespit edilmiştir (13). Bu çalışma sonuçları bizim çalışmamıza uymakla birlikte bizim sonuçlarımızdan daha iyidir.

Nazal sprey uygulaması ile subkutanöz yolun karşılaştırıldığı çalışmalarda iki uygulama arasında fazla bir fark olmadığı tespit edilmiştir (12,14).

Çalışmamız, görülen yan etkiler açısından değerlendirildiğinde en belirgin ve doğal değişiklik, hastaların hepsinde "pseudomenapoza" bağlı olarak gelişen vazomotor bozukluklardır. Vazomotor bozukluklar ve diğer yan

etkiler bir hasta hariç tedaviye ara verecek ve kesecek kadar yoğun değildi.

Buserelin tedavisinin iyi tolere edildiğini Fedele ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir (15).

Çalışma grubu dışında tutulan I hastada ilaç alımını takiben kan basıncı yükselmesi, taşikardi, anxiete ve halsizlik görüldü. İdiosenkrazi olarak yorumlanıp hastanın isteği ile tedavisi kesildi. Benzer bir yan etkiye literatürde rastlanılmamıştır.

Buserelin, tedavisi kolay ve hasta tarafından rahatlıkla sürdürülebilir seçenektir. Hastaların östrodiol ve progesteron baskılanmasını sağlayıp amenoreye sokarak, menapoz semptomlarını ortaya çıkarır. Myomda belirgin küçülmeye sebep olur. Fertilitenin sürdürülebilmesi için myomektomi ve histerektomi yerine kullanılabilir. Premenopozal ve cerrahinin kontrendike olduğu olgularda kullanılması, fertilitite potansiyelinin sürdürülmesi ve periyodik uygulanabilirliği nedeni ile daha uygun olur kanaatindeyiz.

#### **Yazışma Adresi :**

İsmen İnan

Hürriyet Cad. Çamlıca Sok. No: 9/22 Dikmen  
ANKARA

Tel : 363 33 30 /1146

Fax : 363 03 93

#### **Kaynaklar**

1. Arisan, K. Myoma Uteri; Kadın Hastalıkları, Celtul Matbaası AŞ. İstanbul pp:203-208,1991.
2. Buttram, VC. Reifers, RC. Uterine Leiomyomata : Etiology Symptomatology and Management. Fertil-Steril, 36:433-5, 1981.
3. Miller NF, Ludavici PP. On the Origin and Development of Uterine Fibroids :Am J Obstet Gynecol, 70 : 720-2,1955.
4. Danfort, D.N. R.Stoct, obstetrics and Gynecology Lippincott Company. Philadelphia pp: 1005-1006, 1986.
5. Martin, L.,Ralp C. B., Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, Lange Medical Publication, pp: 108, 1987.
6. Goldzieher JW, Maqueo M, Ricaud L., et al: Induction of degenerative changes in uterine myomas by high-dosage progestin therapy. Am j Obstet Gynecol, 96: 1078, 1966.
7. Gary, D. Hodgen Current Role of GnRH Agonist in Obstetrics and Gynecology Obstetrical and Gynecological Survey. Vol 44: 1088, 1988.
8. Filicori M. Hall DA. Louglin Js. A conser-SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(3): 12-15

vative approach to the management of uterine leiomyomata : Pituitary desensitisation by a LH-RH analogue Am. J. Obstet & Gynecol. 147: 726, 1983

9. Speroff, L., Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility Williams-Wilkins Baltimore Fourth edition , pp: 36-42, 1989.

10. Cann LE : Reversible bone loss induced by GnRH Agonists endocrinology, 118: 37, 1986.

11. Lumbsden MA. West CP, Baird DT. Buserelin therapy before surgery for uterine fibroids. Lancet. 1: 36, 1987.

12. Vollenhoven, BJ. Shekleton, R. McDonald J. : Clinical Predictors for buserelin acetate treatment of uterine

13. Matta WH. Shaw R.W. Nye. M, Long-term follow-up of patient with uterine fibroids after treatment with the LH Rh agonist buserelin. J. Obstet. Gynaecol. 96: 200.1989.

14. Costontini, S. Anseerini, P. Valonzano, M. Luternizing hormon-releasing hormone analog therapy of uterine fibroid: analysis of results abtained with buserelin administered intranasally and goserelin administered subcuta neously as a monhy depot. Eur J. Obstet- Gynecol-Reprod Biol. 37: 63, 1990.

15. Fedele, L. Bianhi, S.Arroini, I. Intranasol buserelin versus surgery in the treatment of uterine Leiomyomota : Long term follow up. Eur-J. Obstet-Gynecol-Feprod Biol 38: 53, 1991.