

ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLERİN TEDAVİSİNDE VAJİNAL PROGESTERON JELİN ETKİNLİĞİ

Yeşim Bülbül Baytur¹, Semra Oruç¹, Barış Çoban¹, Fatma Eskicioğlu¹

Ali Rıza Kandiloğlu², Hüsnü Çağlar¹.

ÖZET

Amaç: Endometriyal hiperplazilerin tedavisinde vajinal progesteron jelin etkinliğinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Jinekoloji polikliniğimize düzensiz adet kanaması şikayetiyle başvuran ve endometriyal biyopsi ile basit atipisiz endometriyal hiperplazi tespit edilmiş 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Grup 1 (n=6) vajinal progesteron jel (% 8 Crinone vajinal jel, Serono Pharmaceuticals, Türkiye) adetin 15-25. günleri arası günde bir, Grup 2 (n=6) ise Dydrogesteron (Duphaston 10 mg tb tablet, Solvay ilaç, Türkiye) oral yoldan adetin 15-25. günleri arası günde 2 kez 3 ay aldı. Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası endometriyal patolojileri, endometriyal kalınlıkları, kan lipid profili ve uterin arter rezistans indeksleri karşılaştırıldı. İstatistikler SPSS 10.0 programında, Wilcoxon Signed Rank test ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Grup 1'de endometriyal hiperplazi olguların 4'ünde (%66,6) iyileşirken, Grup 2'de hastaların 5'inde (%83,3) iyileşti. Her iki grup lipid profili açısından anlamlı bir farklılık göstermedi. Her iki grubun endometriyal kalınlıkları tedavi sonrasında anlamlı ölçüde azaldı (p<0,05). Uterin arter rezistans indeksi ise Grup 2'de tedavi öncesi ve sonrasında farklı değilken, Grup 1'de tedavi sonrasında anlamlı ölçüde arttı (p<0,05).

Sonuç: %8 crinone vajinal jel endometriyal hiperplazilerin tedavisinde etkindir. Bu etkisinde uterin kan akımının azalmasının rolü olabilir. Bu tedavinin kan lipid profili üzerine olumsuz bir etkisi yoktur.

Anahtar kelimeler: Crinone jel, dydrogesteron, endometriyal hiperplazi, kan lipid profili, uterin arter Dopler.

SUMMARY

Aim: To investigate the efficacy of progesterone vaginal gel on endometrial hyperplasias.

Material and Methods: Twelve patients who admitted our gynecology clinic with irregular menstrual bleeding and were diagnosed as endometrial hyperplasia with endometrial sampling were included. Group 1 (n=6) received progesterone vaginal gel (Crinone 8% vaginal gel, Serono Pharmaceuticals, Turkey) daily, between 15-25th cycle days, whereas Group 2 (n=6) received Dydrogesterone (Duphaston 10 mg.tb, Solvay, Turkey) per os twice daily, between 15-25th cycle days for three months. Endometrial pathological findings, endometrial thickness before and after treatment, blood lipid profile were compared between groups. Statistical analysis were performed in SPSS for windows version 10.0 using Wilcoxon Signed ranks test and Mann-Whitney U test. P<0,05 was considered statistically significant.

Results: Endometrial hyperplasia was treated in 4 patient (66,6%) in Group 1 and 5 patients (83,3) in Group 2. Lipid profile was

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı¹

² Patoloji Anabilim Dalı², Manisa.

not statistically significantly different between groups. Endometrial thickness decreased significantly after treatment when compared to pre-treatment ($p<0,05$). Uterine artery rezistans index increased significantly in Group 1 ($p<0,05$), whereas no changes was observed in Group 2 ($p>0,05$).

Conclusion: Crinone 8% vaginal gel was found effective in the treatment of endometrial hyperplasia. Decreased uterine blood flow may play a role in this effect. It has not any adverse effect on blood lipid profile.

Key words: Crinone gel, dydrogesterone, endometrial hyperplasia, blood lipid profile, uterine artery Doppler.

GİRİŞ

Endometrial hiperplazi genç anovuluar kadınlarda ya da premenapozal dönemde ortaya çıkan, kanama şikayetine yol açan, endometrial glandların düzensiz proliferasyonu ile karakterize bir tablodur. Benign bir durum olmasına rağmen, semptomları endometrium kanserine benzer ve basit endometrial hiperplazilerin %5'i, atipik hiperplazilerin ise %20'si zaman içinde tedavi edilmezse endometrium kanserine dönüşebilir (1). Endometrial hiperplazilerin, progesteron ile karşılanmamış östrojen etkisi ile ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (2). Buna dayanarak, hem kanama semptomlarını ortadan kaldırmak, hem de uzun dönemde karsinoma dönüşümü engellemek açısından endometrial hiperplazilerin tedavisinde klasik olarak oral progesteron preparatları 3-6 ay süreyle kullanılmaktadır (3,4). Ancak, oral progesteron preparatlarının kan lipid profili üzerine olumsuz etkileri olabileceği bildirilmiştir (5).

Crinone %8 vajinal jel, son yıllarda kullanıma giren vajinal yoldan kullanılan bir progesteron preparatıdır. Özellikle infertil hasta gurubunda endometriyum üzerinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (6-8). Ayrıca postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisinde de, östrojen ile birlikte oral progesteron preparatları yerine crinone jel kullanılmış ve östrojenin endometrium üzerine proliferatif etkilerini karşılamada etkin olduğu bildirilmiştir (9-12). Tüm bu bulgular vajinal Crinone %8 jelin endometrial hiperplazi tedavisinde de etkin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak şu ana kadar bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur.

Biz bu çalışmada crinone %8 vajinal jelin endometrial hiperplaziler üzerine etkisini, patolojik bulgular, endometriyum kalınlığı, uterin arter rezistans indeksi ve kan lipid profili üzerine etkilerini oral progesteron preparatı dydrogesterone ile karşılaştırarak inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Jinekoloji polikliniğimize düzensiz adet kanaması nedeniyle başvuran ve yapılan endometrial biyopside basit atipisiz endometrial hiperplazi tespit edilen 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 2 guruba ayrıldı. Gurup 1 (n=6) crinone %8 vajinal jel (Crinone %8 vajinal jel, Serono İlaç, Türkiye) günde bir kez adet 15-25. günleri arası, Gurup 2 ise Dydrogesterone (Duphaston 10mg. tablet, Solvay İlaç, Türkiye) oral yoldan günde 2 kez adet 15-25. günleri arası, 3 ay aldılar. Tüm hastalara tedaviye başlamadan önce ve sonra endometrial kalınlık ve uterin arter rezistans indeksi transvajinal ultrason ile bakıldı. Endometrial kalınlık ölçümü endometrial biyopsi alınmadan yapıldı. Ultrason ölçümleri 2 boyutlu Dopler ultrason cihazı ile (Siemens Sonoline Sienna, Siemens Medical System, Erlangen, Germany) çoklu frekanslı transvajinal prob kullanılarak, 3 farklı araştırıcı (YB, FE, BÇ) tarafından yapıldı. Uterin arter rezistans indeksi uterin arterin iliak arterden ayrıldığı yerden 2 kez ölçüldü ve bu ölçümlerin ortalaması alındı. Kan lipid profili için tedavinin bitiminden sonraki hafta total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL için 10 ml venöz kan alındı. Trigliserid, total kolesterol, HDL cobas integra 800 cihazında (Roche Diagnostic, Almanya) kolorimetrik yöntemle bakıldı. LDL ise Friedewald formülü ile hesaplandı. Patolojik inceleme için endometrial örnekler, tedavi öncesi ve sonrasında pipelle endometrial biyopsi katateri ile alındı. Patoloji laboratuvarında endometrial hiperplazi açısından incelendi. Tedavi öncesi endometrial örnekler hasta semptomlar ile başvurduğunda, tedavi sonrasında ise ilaç tedavisi bittikten sonraki hafta, kanamasız dönemde alındı.

İstatistiksel araştırmalar SPSS 10.0 programı kullanılarak, bilgisayar yardımı ile yapıldı. Hastaların bazal özellikleri Mann – Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası endometriyum kalınlıkları,

uterin arter rezistans indeksleri her grup için ayrı ayrı Wilcoxon Signed rank test kullanılarak karşılaştırıldı. Total kolesterol, trigliserid , HDL ve LDL açısından 2 grup arasındaki fark ise Mann-Whitney U testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Hastaların yaş ve pariteleri , Gurup 1 ve 2’de sırasıyla $43,8 \pm 2,2$ ve $44,8 \pm 4,4$ ve $2,2 \pm 2,1$ ve $2,5 \pm 1,8$ idi ($p>0,05$). Vücut kütle indeksi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($29,5 \pm 3,2$ ’ye karşı $27,3 \pm 4,1$) ($p>0,05$). Her iki grupta hastalar tedaviyi iyi tolere etti ve hiçbir hasta tedaviyi bırakmadı. Gurup 1’de tedavi sonrası hastaların 4’ünde (%66.6) endometriyal hiperplazi geri döndü. Düzensiz ve fazla kanama şikayeti devam eden ve endometriyumun histolojik incelemesi sonucu hiperplazisinin devam ettiği görülen diğer 2 hastadan birine oral dydrogesterone

tedavisi verildi. Bu hastanın şikayetleri geriledi. Tedaviye cevap vermeyen diğer hasta ise opere edildi. Gurup 2’de ise 5 hastanın (%83,6) endometriyal hiperplazisi gerilerken, 1 hastanın patolojisi tekrar endometriyal hiperplazi geldi ve bu hasta opere edildi. Endometriyum kalınlığı her iki grupta da tedavi sonrası anlamlı ölçüde azaldı (Gurup 1’de $14,5 \pm 4,2$ ’ye karşı $8 \pm 2,9$ mm, Gurup 2’de $15,5 \pm 1,7$ ’ye karşı $10,6 \pm 2,7$ mm) ($p>0,05$). Uterin arter rezistans indeksi Gurup 2’de tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik göstermezken ($0,79 \pm 0,1$ ’e karşı $0,86 \pm 0,4$) ($p=0,715$), Gurup 1’de tedavi sonrası anlamlı ölçüde arttı ($0,76 \pm 0,1$ ’e karşı $0,94 \pm 0,2$) ($p=0,027$). Kan total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyi Gurup 1 ve 2 arasında anlamlı bir fark göstermedi (sırasıyla, Gurup 1’de $146,7 \pm 27,4$, $234 \pm 61,7$, 56 ± 1 ve $76,5 \pm 44,5$ mg/dL; Gurup 2’de $181,3 \pm 52,3$, $272 \pm 43,5$, $55,3 \pm 4,9$, $60 \pm 59,3$ mg/dL) ($p>0,05$).

Tablo 1: Progesterone vajinal jel ve dydrogesterone tedavisi sonrası endometriyal kalınlık, uterin arter RI ve lipid profili değerleri.

	Progesterone vajinal jel	Dydrogesterone
Endometriyal kalınlık önce(mm)	$14,5 \pm 4,2$	$15,5 \pm 1,7$
Endometriyal kalınlık sonra(mm)	$8 \pm 2,9$	$10,6 \pm 2,7$ mm
Uterin arter RI önce	$0,76 \pm 0,1$	$0,79 \pm 0,1$
Uterin arter RI sonra	$0,94 \pm 0,2$	$0,86 \pm 0,4$
Trigliserid (mg/dL)	$234 \pm 61,7$	$272 \pm 43,5$
Total kolestrol (mg/dL)	$146,7 \pm 27,4$	$181,3 \pm 52,3$
HDL (mg/dL)	56 ± 1	$55,3 \pm 4,9$
LDL (mg/dL)	$76,5 \pm 44,5$	$60 \pm 59,3$

TARTIŞMA

Endometriyal hiperplaziler, hasta gençse yada fertilesini korumak istiyorsa tıbbi olarak tedavi edilir (1). Özellikle basit atipisiz endometriyal hiperplaziler oral progesteron tedavisine iyi yanıt verir ve 3-6 aylık tedaviden sonra geriler (4). Ancak tıbbi tedaviye yanıt vermeyen, ya da atipili olan hiperplazilerin endometriyum kanserine dönüşme riski fazla olduğundan tıbbi tedavi yerine opere edilmeleri tercih edilir (13). Bizim çalışmamızda da tıbbi tedaviye yanıt vermeyen olgularda operasyon tercih edildi. %8 crinone vajinal jel, endometriyal hiperplaziyi geriletmede dydrogesterone kadar olmasa da, hastaların büyük kısmında etkindi. Crinone’ün infertil hastalarda luteal faz desteği sağlamak açısından etkin olduğu belirtilmiştir (6-8). Yine postmenopozal dönemde hormon

replasmanında, östrojenin yanında progesteron preparatı olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (9-12). Bunun yanı sıra, Crinone’un biyoyararlanımının, oral progesterondan daha iyi olduğu gösterilmiştir (14). Vajinal mukozadan emildiğinden, özellikle premenopozal ve menopozal dönemdeki hastalarda, sistemik yan etkileri oral preparatlara göre daha az olabilir (15). Bizim çalışmamızda 3 aylık kullanım sonrası lipid profili üzerine 2 preparatın aynı ölçüde etkin olduğu görüldü. Bir fark bulunamamasının nedeni, kısa süreli kullanım ya da hasta sayısının az olması olabilir.

Bu çalışmada, endometriyal kalınlığın her iki preparatla tedavi sonrası belirgin ölçüde azalması, endometriyal proliferasyonun azaldığının indirek bir göstergesidir. Uterin arter rezistans indeksinde crinone ile tedavi

sonrası artış, endometriyal kanlanmanın azalmasının hiperplazinin gerilemesinde rolü olabileceğini göstermektedir. Dydrogesterone tedavisi sonrası uterin arter rezistans indeksinde bir artış olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır. Oysa bu hasta gurubunda endometriyal hiperplazi histolojik olarak düzelmiş, endometriyal kalınlık ize azalmıştır. Uterin arter rezistans indeks de anlamlı bir değişiklik olmamasının nedeni, hasta sayısının azlığı olabilir.

Sonuç olarak, küçük bir hasta gurubunda yapılan bu çalışmada basit atipisiz endometriyal hiperplazi tedavisinde crinone, dydrogesterona yakın düzeyde etkin bulunmuş ve hastalar tedaviyi iyi tolere etmiştir. Ancak oral preparatlara göre crinone daha pahalı bir tedavidir. Endometriyal hiperplazilerde kullanımının önerilebilmesi için daha çok vakayı içeren geniş ve kontrollü çalışmaların yapılmasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Lacey CG. Premalignant & malignant disorders of the uterine corpus. In : Pernoll ML. Current. Obstetrics&Gynecologic Diagnosis&Treatment. Seventh edd. Lebanon: Appleton&Lange,1991:955- 973.
- 2- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris JH ve ark. The behavior of endometrial hyperplasia: A long term study of untreated hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403-407.
- 3- Gal D, Edman CD, Vellios F ve ark. Long-term effect of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol;1983: 146(3): 316-22.
- 4- Gal D. Hormonal therapy for lesions of the endometrium. Semin Oncol 1986; 13 (4Supp4):33-6.
- 5- Faludi AA, Aldrighi JM, Bertolami MC ve ark. Progesterone abolishes estrogen and/or atorvastatin endothelium dependent vasodilatory effects. Atherosclerosis 2004; 177(1): 89-96.
- 6- Chantilis SJ, Zeitoun KM, Patel SI ve ark. Use of Crinone vaginal progesterone gel for luteal support in in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 1999; 72(5):823-9.
- 7- Levine H. Luteal support in IVF using the novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: results of an open-label trial in 1184 women from 16 US centers. Fertil Steril 2000;74(4):836-7.
- 8- Banz C, Katalinic A, Al-Hasani S ve ark. Preparation of cycles for cryopreservation transfers using estradiol patches and Crinone 8% vaginal gel is effective and does not need any monitoring. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;103(1):43-7.
- 9- Casanas-Roux F, Nisolle M, Marbaix E ve ark. Morphometric, immunohistological and three-dimensional evaluation of the endometrium of menopausal women treated by oestrogen and Crinone, a new slow-release vaginal progesterone. Hum Reprod 1996; 11(2): 357-63.
- 10- Warren MP, Biller BM, Shangold MM. A new clinical option for hormone replacement therapy in women with secondary amenorrhea: effects of cyclic administration of progesterone from the sustained-release vaginal gel Crinone (4% and 8%) on endometrial morphologic features and withdrawal bleeding. Am J Obstet Gynecol1999;180(1Pt1):42-8.
- 11-De Ziegler D, Ferriani R, Moraes LA. Vaginal progesterone in menopause: Crinone 4% in cyclical and constant combined regimens.HumReprod 2000;15(supp1):149-58.
- 12-Cicinelli E, de Ziegler D,Galantino P ve ark. Twice-weekly transdermal estradiol and vaginal progesterone as continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: a 1-year prospective study. Am J Obstet Gynecol 2002;187(3):556-60.
- 13-Horn LC, Schnurbusch U, Bilek K ve ark. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer 2004; 14(2): 348-53.
- 14-Levine H, Watson N. Comparison of the pharmacokinetics of crinone 8% administered vaginally versus Prometrium administered orally in postmenopausal women(3). Fertil Steril 2000; 73(3): 516-21.
- 15-de Ziegler D, Fanchin R. Progesterone and progestins: applications in gynecology. Steroids 2000; 65(10-11): 671-9.

PROTEZ-ORTEZ ÇALIŞANLARININ MESLEK HASTALIKLARI GATA ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ AD.¹

Cemil YILDIZ

Sağlık, bir hasta için ne kadar önemli ise ona hizmet veren personel içinde bir o kadar önemli olmalıdır.. Yaptığımız iş esnasında sağlığımızı bozan ve zarar veren her şeyi **meslek hastalıkları** adı altında toplayabiliriz . Meslek hastalıklarını üç ana grupta incelenir.

- 1- İş kazaları
- 2- Psikolojik hastalıklar
- 3- Bulaşıcı hastalıklar

Bulaşıcı hastalıklar, direk yada en direk yolla personeli etkileyebilmektedir. Bu nedenle, çok dikkat etmek ve maksimum tedbirler almak gereklidir. Hatta, yurt dışında bazı hastanelerde, bu olaya o kadar önem verilmektedir ki; HIV testi olmayan hastalar muayene dahi olamamaktadır. Buna bağlı olarak ülkemizde de bulaşıcı hastalığa sahip kişilerin, reçetesinde yada sağlık karnelerinde belirli renk yada işaretlerin kullanılması önerilebilir. Böylelikle kişi ile teması olan sağlık personelinin, dolayısı ile o personelden hizmet alan tüm hastaların sağlığı korunmuş olacaktır. Ayrıca bu hastalarda kullanılan tüm malzemelerle, tıbbi gereçlerin sterilizasyonu büyük önem taşımaktadır.

Psikolojik etkiler, kongrede diğer arkadaşlar değineceklerdir. Bu nedenle ben daha çok iş kazalarına değinmek istiyorum.

İş kazaları, SSK.kanununda; çalışanların, hemen yada sonradan bedence veya ruha arızaya uğratan olayların tümü diye tanımlanmaktadır. İş kazalarını da üç grupta inceleyebiliriz:

- 1- Zehirlenmeler,
- 2- Yanıklar,
- 3- Makine kazaları.

Zehirlenmeler, kimyasal maddeler yada gazlar ile olabilmektedir. Bu alanda kimyasal madde olarak; polyester, incelticiler (benzol, tiner) yapıştırıcılar (Derby, Denlaks) en çok kullandığımız maddelerdendir. Ayrıca plastik üretiminde Karbon monoksit zehirlenmeleri ile de karşılaşılabilir. Koksuz, renksiz ve tatsız bir gaz olması bir dezavantajdır. Halsizlik, baş ağrısı, uyuklama ve bulantı gibi belirtilerle kendini gösterir. Kişinin acilen temiz havaya çıkarılması gerekir.

Diğer bir grup iş kazalarını yanıklar oluşturur. Kimyasal maddelerden, elektrikten yada sıcak plastiklerden oluşabilir. İşlevin şekline uygun yalıtıcı veya ısı eldivenleri ile kolayca korunmak mümkündür. Buna rağmen oluşan yanıklarda, problemin düzeyine göre soğuk temiz su yada buz ile müdahale edilebilir. Bunların dışında, yanığa hiçbir kimyasal madde sürmeden hasta en kısa süre içerisinde hastaneye ulaştırılmalıdır.

En sık rastladığımız iş kazaları ise, makine kazalarıdır. Bunlar delici, kesici yada sürtünme yolu ile zarar verirler. Primer olarak; yumuşak doku yaralanmaları, tendon kesileri, kümülatif repetatif hareket hastalıkları veya baş, boyun, bel ve bacak ağrılarına sebep olurlar. Korunma yolları ise kullanılan makineye göre değiştiği için teknik elemanın bu konudaki eğitimi önem taşımaktadır.

Ayrıca çalışma ortamlarında 85-95 dB düzeyinde gürültüye maruz kalınabilir. Bu da kişinin kulak sağlığını ve ruh sağlığını etkileyecektir. Korunmak için, makinelerin düzenli bakımının yapılması ve kulaklıklar kullanılması gerekir.

Makinelerin çoğu titreşim ile çalışır. Bazılarında bu hat safhadadır. Titreşim elden girer ve vücuda yayılarak etkiler. Buda vücutta özellikle eklemlerde problemlere yol açar. Bu

¹ 4. Uluslar arası Katılımlı Ulusal Protez-Ortez Kongre'sinde sunulan konferansın metnidir.

tür makinelerde çalışma süresini kısa aralıklara bölerek iş yapmak ve titreşimi absorbe eden eldivenler kullanarak korunmak mümkün olabilir.

Protez ortez laboratuvarlarında ki en büyük sorunlardan biri de toz partikülleridir. Korunmak için maske kullanmak ve ortamın havalandırılması gerekir.

İş kazalarına etki eden faktörleri şöyle sıralayabiliriz:

- 1- Çevresel faktörler,
- 2- İnsan ait faktörler,
- 3- Eğitime ilişkin faktörler,
- 4- Yorgunluk faktörü,

5- Araç ve gereçlere ilişkin faktörler,

6- Çalışma koşulları.

Bu nedenle çalışma ortamının standardını artırmalıyız ve atıkları toplayıp uygun şekilde yok etmeliyiz.

Tüm tedbirler alınmasına rağmen, sağlık personellerinde, özellikle protez ortez teknik elemanların da; toz partiküllerinin, devinimli makinaların etkilerinin ve psikolojik sorunların (özellikle stres) uzun vadede çok büyük sağlık problemlerine hatta ölümlere dahi yol açtığı gözlenmiştir. Bundan dolayı personelin periyodik kontrole tabi tutularak ekstra ek tedbirlerin alınması da gereklidir.