



## GNRH AGONİST TEDAVİSİNİN PREMENOPAZAL MYOMU OLAN KADINLARDA UTERİN ARTER KAN AKIMI ÜZERİNE ETKİSİ

### THE EFFECT OF GnRH AGONIST TREATMENT ON UTERINE ARTERY BLOOD FLOW IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH LEIOMYOMA

Yeşim BAYTUR

Yıldız UYAR

Barış ÇOBAN

Ümit İNCEBOZ

H.Tayfun ÖZÇAKIR

Hüsnü ÇAĞLAR

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa

**Anahtar Sözcükler :** Myom, GNRH agonist, uterin arter Dopler, ultrason**Key Words :** Leiomyoma, GnRH agonist, uterine artery Dopler, ultrasound

*\*Bu çalışmanın bir bölümü 4. Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Kongresi, Askeri Müze ve Kültür Sitesi Harbiye İstanbul, 6-9 Ekim 2004'de poster olarak sunulmuştur.*

## ÖZET

**Giriş:** Bu çalışmada amaç, GNRH agonisti goserelin tedavisinin premenapozal myomlu kadınlarda uterin arter kan akımı üzerine etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde preoperatif olarak goserelin tedavisi uygulanan 10 myoma uteri hastası, tedavi almamış, benzer yaş grubunda, vücut kütle indeksinde ve myom volümünde 10 kontrol hastası ile eşleştirildi. Tedavi öncesi ve sonrasında myom ve uterus volümü, uterin arter rezistans indeksi, renkli Dopler ultrasonografi kullanılarak ölçüldü. Bu parametrelerde tedavi sonrası değişiklik olup olmadığı, myom volümündeki değişiklik ile uterin arter rezistansı arasındaki korelasyon, ayrıca, goserelin sonrası uterin arter rezistans indeksinde, tedavi almayan kontrol grubundan farklılık olup olmadığı araştırıldı. İstatistiksel araştırmalar SPSS 10.0 programı ile, bağımsız non-parametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi, tekrarlayan non-parametrik ölçümler için Wilcoxon Signed rank test kullanılarak yapıldı. Korelasyon testi olarak Spearman testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Goserelin alan grupta myom ve uterus volümü tedavi sonrasında anlamlı ölçüde azaldı. ( $99,5 \pm 101,5$ 'e karşı  $55,4 \pm 59,4$  cm<sup>3</sup>, uterusda  $283,25 \pm 248,5$ 'e karşı  $202,1 \pm 138,2$  cm<sup>3</sup>) ( $p < 0,05$ ). Uterin arter rezistans indeksi goserelin alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir değişiklik göstermedi ( $0,73 \pm 0,1$ 'e karşı  $0,71 \pm 0,17$ ). Bunun yanı sıra, kontrol grubunun uterin arter rezistans indeksi de goserelin tedavisi sonrasında farklı değildi ( $0,74 \pm 0,1$ ).

**Sonuç:** Preoperatif GNRH agonist tedavisi myom volümünü etkili olarak küçültür. Fakat, bu etkisi uterin arter kan akımındaki değişikliklerden bağımsızdır.

## SUMMARY

**Introduction:** The aim of the study is to investigate the effect of GnRH agonist goserelin on the uterine artery blood flow in premenopausal women with leiomyoma.

**Material and Method:** Ten women with leiomyoma who were treated with goserelin preoperatively in our clinic, matched with ten control patient with similar age, body mass index and leiomyoma volume. Leiomyoma and uterus volume, uterine artery resistans index were measured before and after treatment using color Doppler ultrasound.

Yazışma adresi: Yeşim BAYTUR, Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıp Fakültesi Patoloji ABD,  
Makalenin geliş tarihi : 04.10.2005; kabul tarihi : 10.02.2006

These variables were compared in goserelin patients. Furthermore, uterine artery resistans index were also compared between goserelin and control patients. Statistical analysis was performed on SPSS version 10.0 using Mann-Whitney U test for non-parametric unrelated variables and Wilcoxon Signed Rank test for non-parametric repeated variables. Spearman test was used for correlations.  $P < 0,05$  was considered significant.

Results: Leiomyoma and uterus volume significantly decreased after treatment in goserelin group (  $99,5 \pm 101,5$  versus  $55,4 \pm 59,4$  cm<sup>3</sup> in leiomyoma,  $283,25 \pm 248,5$  versus  $202,1 \pm 138,2$  cm<sup>3</sup> in uterus)( $p < 0,05$ ). Uterine artery resistans index didn't show any significant changes between before and after treatment in goserelin group ( $0,73 \pm 0,1$  versus  $0,71 \pm 0,17$ ) ( $p > 0,05$ ). Furthermore, uterine artery resistans index was not different in the control group from goserelin group after treatment ( $0,74 \pm 0,1$ ).

Conclusion: Preoperative goserelin treatment decreases leiomyoma volume effectively. But this effect seems to be independent from uterine blood flow.

## GİRİŞ

Uterin myomlar kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik tümörler olup, kanama, pelvik dolgunluk, infertilite ve ağrı gibi semptomlara yol açarlar ve sıklıkla cerrahi ile tedavi edilirler (1). GNRH agonistleri ile myomların tedavisi, özellikle büyük myomlu ve anemisi olan kadınlarda, cerrahi öncesi myom volümünü küçültmek ve kan kaybını önlemek için önerilir (2). Bu tedavi ile tümör küçülse de, tedavinin kesilmesinin ardından tekrar büyüdüğü gözlenmiştir. GNRH agonistlerinin hangi mekanizma ile tümörü küçülttüğü hala net değildir.

Myomu olan hastalarda uterin arter kan akımı artar ve kan akımındaki bu değişiklik myomun büyümesinde rol oynuyor olabilir (3). Uterin arter kan akımından bağımsız olarak, tümör içindeki kan akım değişikliklerinin tümörün büyümesi üzerine etkili olduğunu söyleyen araştırmacılar da vardır (4). Ayrıca, kan akımındaki değişiklikten ziyade, tümörün içindeki lokal damarlanma artışının tümörün volümü üzerine etkili olabileceği ileri sürülmüştür (5). GNRH agonistleri ile tedavinin uterin kan akımı üzerine etkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır (6,7).

Bizim bu çalışmada amacımız, GNRH agonisti goserelinin premenapozal dönemdeki myomlu hastalarda uterin arter kan akımı üzerine etkisini ve myom volümündeki küçülme ile uterin arter kan akımı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Kliniğimizde preoperatif olarak goserelin tedavisi uygulanan 10 myoma uteri hastası, tedavi almamış, benzer yaş grubunda, vücut kütle indeksinde ve myom volümünde 10 kontrol hastası ile eşleştirildi. Goserelin tedavisi öncesi tüm hastalardan pipelle biyopsi alındı. Bilinen osteoporozu olan, malignite şüphesi bulunan, acil cerrahi gerektiren, ileri derecede anemik hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedavi gurubun

daki hastalar, 3 ay, aylık subkutan enjeksiyonlar şeklinde goserelin 3.6 mg depo (Zoladex, Astra Zeneca, PLC,UK) aldılar. Tedavi öncesi ve sonrasında myom ve uterus volümü, uterin arter rezistans indeksi, renkli Dopler ultrasonografi kullanılarak ölçüldü. 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, YU, BÇ) tarafından yapıldı. Uterin arter rezistans indeksi uterin arterin iliak arterden ayrıldığı yerden 2 kez ölçüldü ve bu ölçümlerin ortalaması alındı. Myom ve uterus volümündeki yüzdesel değişiklik hesaplandı. Myom ve uterus volümünde, ayrıca uterin arter rezistans indeksinde, tedavi sonrası değişiklik olup olmadığı, myom volümündeki değişiklik ile uterin arter rezistansı arasındaki korelasyon, ayrıca, goserelin sonrası uterin arter rezistans indeksinde, tedavi almayan kontrol gurubundan farklılık olup olmadığı araştırıldı. İstatistiksel araştırmalar SPSS 10.0 programı ile, bağımsız non-parametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi, tekrarlayan non-parametrik ölçümler için Wilcoxon Signed rank test kullanılarak yapıldı. Korelasyon testi olarak Spearman testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Goserelin alan ve benzer özelliklere sahip kontrol hastalarının ortalama yaş, vücut kitle indeksi, pariteleri tablo 1'de, myom, uterus volümleri ve dopler bulguları tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Çalışma başında hastaların gruplara göre özellikleri (Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir).

	Goserelin (n=10)	Kontrol (n=10)	p
Yaş	$43,3 \pm 4,3$	$42,7 \pm 4,2$	$>0,05$
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	$27,3 \pm 4,3$	$27,5 \pm 4,3$	$>0,05$
Parite	$2,1 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,8$	$>0,05$

Tedavinin 2. ayında tüm hastalar amenoreik oldu. Tüm hastalarda değişik ölçülerde vazomotor semptomlar oldu. Hiçbir hasta yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmadı.

Goserelin tedavisi sonrası myom ve uterus volümü anlamlı ölçüde azaldı (myomda  $99,5 \pm 101,5$ 'e karşı  $55,4 \pm 59,4$  cm<sup>3</sup> , uterusda  $283,25 \pm 248,5$ 'e karşı  $202,1 \pm 138,2$  cm<sup>3</sup>)( $p < 0,05$ ). Uterin arter rezistans indeksi goserelin alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir değişiklik göstermedi (  $0,73 \pm 0,1$ 'e karşı  $0,71 \pm 0,17$ ) ( $p > 0,05$ ). Ayrıca goserelin sonrası uterin arter rezistans indeksi, kontrol hastalarından farklı değildi ( $0,71 \pm 0,17$  'e karşı  $0,74 \pm 0,1$ ) ( $p > 0,05$ ). Myom ve uterus volümündeki küçülme ile uterin arter rezistansındaki değişim arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ayrıca, tüm hastaları içeren analizde myom volümü ile uterin arter rezistans indeksi arasında bir korelasyon bulunamadı.

**Tablo 2.** Goserelin ve kontrol grubunda myom, uterus volümleri ve uterin arter rezistans indeksi (Rİ) değerleri ( Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir).

	Goserelin (n=10)	Kontrol (n=10)	p
Myom volumü tedavi öncesi (cm <sup>3</sup> )	$99,5 \pm 101,5$	$84,4 \pm 33,7$	$>0,05$
Myom volumü tedavi sonrası (cm <sup>3</sup> )	$55,4 \pm 59,4$	-	-
Uterus volumü tedavi öncesi (cm <sup>3</sup> )	$283,25 \pm 248,5$	$263,4 \pm 89,3$	$>0,05$
Uterus volumü tedavi sonrası (cm <sup>3</sup> )	$202,1 \pm 138,2$	-	-
Uterin arter Rİ tedavi öncesi	$0,73 \pm 0,1$	$0,74 \pm 0,1$	$>0,05$
Uterin arter Rİ tedavi sonrası	$0,71 \pm 0,17$	-	-

## KAYNAKLAR

1. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. BJOG 2002; 109:1097-108
2. Adamson GD. Treatment of uterine fibroids: current findings with gonadotropin- releasing hormone agonists. Am J Obstet Gynecol 1992;166:746-51.
3. Farmakides G, Stefanidis K, Paschopoulos M, Mamopoulos M, Lolis D. Uterine artery Doppler velocimetry with leiomyomas. Arch Gynecol Obstet 1998; 262(1-2): 53-7.
4. Huang SC, Yu CH, Huang RT, Hsu KF, Tsai YC, Chou CY. Intratumoral blood flow in uterine myoma correlated with a lower tumor size and volume, but not correlated with cell proliferation or angiogenesis. Obstet Gynecol 1996; 87:1019-24.
5. Demopoulos RI, Jones KY, Mittal KR, Vamavakas EC. Histology of leiomyomata in patients treated with leuprolide acetate. Int J Gynecol Pathol 1997; 16:131-7.

## TARTIŞMA

Preoperatif GNRH agonist tedavisi, myom volümünü küçültmek, operasyondaki kanama miktarını azaltmak ve anemi tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu etkilerin tam olarak hangi yolla meydana geldiği ise bilinmemektedir. GNRH agonistlerinin uterin kan akımını azalttığı ve uterin arter rezistans indeksini arttırdığı ileri sürülmüştür (6,7). Kanelopoulos ve ark.(8), myomu olan hastalara 6 ay süreyle GNRH agonisti triptorelin vermişler ve myoma uterin küçülme oranıyla, uterin arter kan akımı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu araştırmacılar tedaviye yanıtın 3. aydan itibaren başladığını ve myomdaki küçülme ile uterin arter kan akımı arasında korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlara dayanarak, uterin arter rezistans indeksinin GNRH agonist tedavisi verilen hastalarda tedaviye cevabı ölçmek için kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Oysa GNRH agonistlerinin uterin arter kan akımı üzerine etkisini araştıran çok az sayıda çalışma vardır (6, 7, 8) ve myomun küçülmesi ile uterin arter kan akımı arasındaki ilişki çok açık değildir. Bizim çalışmamızda da uterin arter kan akımı ile myom volümü arasında bir korelasyon bulunmadığı gibi, GNRH tedavisinin myom volümünde azalma yapmasına rağmen, uterin arter kan akımı üzerine bir etkisi olmadığı bulundu. GNRH agonistleri uterin arter kan akımından bağımsız şekilde, tümör içi lokal kan akımını azaltarak etkili oluyor olabilirler (4, 9). Ayrıca, GNRH agonistlerinin myomu küçültücü etkileri, arterial vazokonstriksiyondan çok, tümör içi anjiogenetik faktörlerdeki ve mikrodamarsal yapıdaki değişikliklerle yürütülüyor olabilir (10).

Sonuç olarak, GNRH agonisti goserelin, myomu etkin olarak küçültür, fakat, bu etkisi uterin arter kan akımı ile ilişkili görünmemektedir. Kesin bir sonuca varmak için bu konuda daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. Creighton S, Bourne TH, Lawton FG, Crayford TJ, Vyas S, Campbell S, Collins WP. Use of transvaginal ultrasonography with color Doppler imaging to determine an appropriate treatment regimen for uterine fibroids with a GnRH agonist before surgery: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4(6): 494-8.
7. Matta WH, Stabile I, Shaw RW, Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril* 1998; 49(6):1083-5.
8. Kanelopoulos N, Dendrinou S, Oikonomou A, Panagopoulos P, Markussis V. Doppler-ultrasound as a predictor of uterine fibroid response to GnRH therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82(1):41-7.
9. Gokdeniz R, Oren S, Mizrak B, Bazoglu N. GnRH agonist decreases endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in leiomyoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:347-52
10. Poncelet C, Madelenat P, Feldmann G, Walker F, Darai E. Expression of von Willebrand's factor, CD34, CD31, and vascular endothelial growth factor in uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2002; 78:581-6.