

## MEDROKSİPROGESTERON ASETATIN SIÇAN ENDOMETRİYUMUNDA YAPTIĞI DEĞİŞİKLİKLER

Esra Tan\*

Bu çalışma, A.Ü.T.F. «Araştırma Teşvik Yarışması» Prof. Dr. Kamile Şevki Mutlu, Temel tıp bilimleri ikincilik ödülünü almıştır. (1992).

Anne, bebek ve çocuk mortalite ve morbiditesinin yüksekliği, geri ve gelişmekte olan ülkelerin önemli bir sorunudur. İstenmeyen gebelikler ve sağlıksız abortus komplikasyonlarının önüne geçmek için en önemli ve etkin yöntem kontrasepsiyondur.

Östrogen ve progesteron içeren kombine oral kontraseptiflerin 1960'lerde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte östrogene bağlı yan etkiler ortaya çıkmıştır. Bugün içerdikleri östrogen dozu minimal düzeye indirilerek gerekli düzeltmeler yapılmış olsa dahi tromboembolik hastalıklar, gastrointestinal ve metabolik değişiklikler nedeniyle herkes tarafından kullanılamamaktadır. Ayrıca günlük hap alımının unutulması, eğitim düzeyi düşük kadınlar tarafından kullanma zorluğu yaratmaktadır. Bugün oral kontraseptiflere (OK) alternatif bir yöntem olan sadece progesteron içeren ilaçlar, dünyanın yaklaşık 90 ülkesinde kontraseptif amaçla depo şeklinde, uzun etkili olarak kullanılmaktadır. Bunlar, derin intramüsküler enjeksiyon veya subdermal yerleştirilen yastıkcıklar şeklinde uygulanmaktadır (3,6,14).

Depo medroksiprogesteron asetat, derin intramüsküler enjeksiyon şeklinde verilen ve etkisi 3 ay süren bir ilaçtır. Gebelikten koruma yüzdesi son derece yüksektir. (% 99.6). İlaç esas olarak LH pikini engellerek ovulasyonu önler bunun yanında tubal mortaliteyi azaltır, endometriyum ve servikal mukusta değişikliklere yol açar. (8,9,12,14,15).

İlacın endometriyuma olan etkilerini daha yakından görmek amacıyla bu çalışmada, siçanlara yüksek dozda uzun süreli ve düşük dozda kısa süreli depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) verilmiş ve ışık mikroskobu düzeyinde incelenmiştir.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Hıfzıssıhha hayvan yetiştirme çiftliğinden elde edilen ve deney sırasında Ankara Üniversitesi deney hayvanları laboratuvarında bakılan, Wistar tipi erişkin albino dişi sıçanlar kullanıldı. Yaklaşık 150 - 200 gr. ağırlığındaki sıçanlardan 20'si deney, 10'u kontrol gurubu olarak ayrıldı. Deney gurubuna, depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) firma adıyla Farlutal uygun dozu % 0.9 NaCl ile sulandırılarak 4 ayrı ekstremiteden cilt altına enjeksiyon şeklinde verildi. Uygun doz, Bhowmik'in (1) belirttiği şekilde hesaplandı.

**GURUP 1 :** Kontrol gurubuna sadece cilt altına serum fizyolojik verildi. Bu grup sıçanlar her deney gurubuyla östrus döneminin aynı evresinde birlikte işleme alındı.

**GURUP 2 :** Kısa süreli, düşük doz ilaç uygulanan grup; 10 tane sıçana östrus siklusları boyunca birbirini takip eden 4 günlük sürede ovulasyonu engelleyici minimal doz olan 0.3 mg. DMPA/gün verildi ve 24 sa. sonra uterusları çıkarıldı.

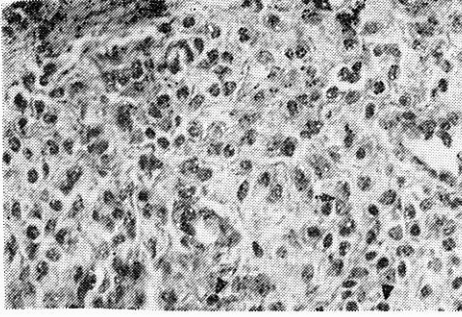
**GURUP 3 :** Uzun süreli, yüksek doz ilaç uygulanan grup; 10 tane sıçana 8 hafta boyunca her hafta aynı gün ve saatte 3.5 mg. DMPA/hafta enjekte edildi ve 7 gün sonra uteruslar takibe alındı.

Östrus döneminin kesin belirlenmesi için yeni doğum yapmış hayvanlar seçildi. Doğumdan sonra 4 gün östrusun başlaması için beklenip 5. gün ilaç verilmeye başlandı.

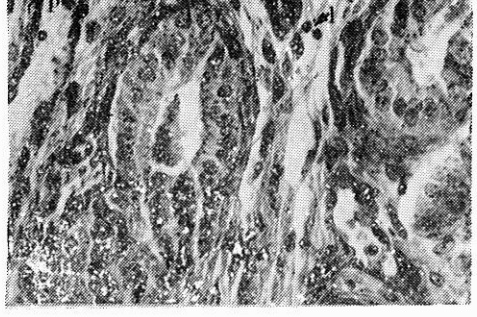
Uygulamanın sonunda hayvanlar eterle bayıltılıp, uterusları 1-2 dakika içerisinde çıkarıldı. Çıkarılan parçalar, oda ısısında Bouin solüsyonunda tesbit edildi. 24 sa. tesbitten sonra dereceli etil alkollerden geçirilerek dehidrate edildi, amyl asetatla şeffaflandırıldı ve parafine gömüldü. Parafin bloklardan, Leitz 1512 tipi mikrotomla 6  $\mu$ m. kalınlığında kesitler alındı. Kesitler, hematoksilin-eozin, Masson trikrom ve Mallory azan boyalarıyla boyandı ve Carl Zeiss fotomikroskopunda, resimleri çekildi.

## BULGULAR

Kontrol gurubunda, endometriyumun oldukça kalın ve damardan zengin olduğu görüldü. Ödemli stromada, çok sayıda iri ve soluk boyanmış desidual hücrelerin yanında, lenfosit ve granülosit invazyonu dikkat çekiciydi. (Şekil 1,2). Kıvrıntılı hal almış endometriyum bezle-



Şekil 1 : Kontrol gurubuna ait stromada, ödem, desidual hücreler (ok), ve granülosit invazyonu (ok başı) izleniyor. Boya : H.E., X 160.

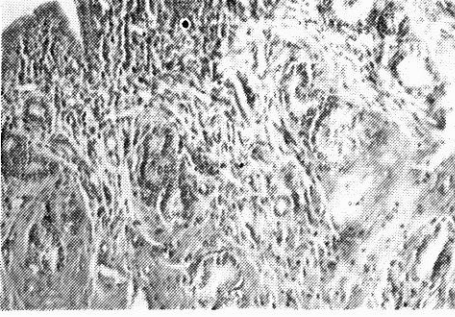


Şekil 2 : Kontrol grubuna ait kıvrıntılı, geniş lümenli, prizmatik epitelle döşeli endometriyum bezleri görülmektedir. Lümeneye doğru kabarmış hücrelerin bir kısmının bazalinde vakuolleşme vardır. (Ok) Lümenler asidofil salgı ile doludur. Ödemli stromada lenfosit ve granülosit invazyonu işaretlenmiştir. 1 : lenfosit, p : polimorfonükleer, lökosit, Boya : Mallory azan, X 160.

rinin genişlemiş lümenleri asidofil salgı ile doluydu. Prizmatik hücrelerden oluşan bez epitelinin lümeneye bakan yüzleri kabarık ve soluk boyanmıştı. Genellikle hücreler salgılarını lümeneye verdiği için nükleusları bazale doğru kaymıştı ancak bazı hücrelerde subnükleer vakuolleşme tesbit edildi (Şekil 2).

Kısa süreli, düşük doz ilaç uygulanan gurubda, damardan zengin yüzeyel stroma daha çok sellüler kompakt görünümdeyken, derin kısımlar ödemliydi. (Şekil 3,4,5). Tübüler bez kesitleri kontrol gurubuna göre sayıca azalmıştı. Dar lümenli, prizmatik epitelle döşeli tübüller bezlerin son kısımlarında genişleme ve kıvrılmalar tesbit edildi. Lümeni döşeyen hücrelerde az sayıda, küçük ve düzensiz subnükleer vakuolizasyon göze çarpıyordu ancak kesinlikle lümen içinde salgı görülmedi (Şekil 3,5).

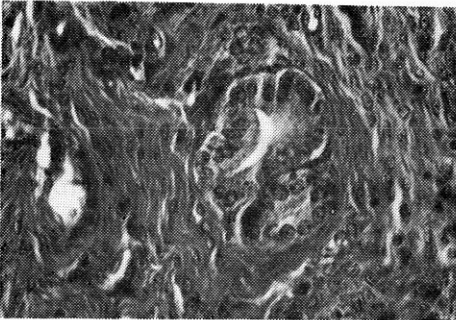
Uzun süreli, yüksek doz ilaç verilen gurubda, endometriyum oldukça incelmış ve atrofik görünümündeydi. Sellüler ve kompakt stroma içinde çok az sayıda inaktif bez kesitleri tesbit edildi (Şekil 6). İnaktif



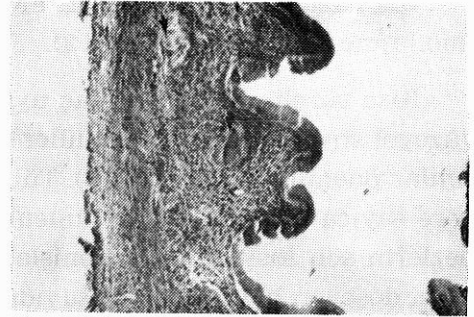
Şekil 3 : Kısa süreli, düşük doz ilaç uygulanan gurubda, tubuler bezler son kısımları kıvrıntılı olarak izleniyor. Boya : Masson trikrom, X 63.



Şekil 4 : 3. resmin sol üst köşesinin büyütülmesinde, sellüler kompakt stroma içerisinde prizmatik epitelle döşeli tübüller bir bez kesiti görülüyor. Boya : Masson trikrom, X 160.



Şekil 5 : Derin endometriyumun büyütülmesinde tübüller bez kesitinde lümende sekresyon yok, prizmatik bez epitellinde düzensiz subnüklear vakuolizasyon (yıldız), stromada hafif ödem izleniyor. Boya : Masson trikrom, X 160.



Şekil 6 : Uzun süreli, yüksek doz ilaç verilen endometriyum incelmıştır. Çok az sayıda inaktif bezler (ok) bulunmaktadır. Boya : H.E. - X 63.

tif bezler basık kübik epitelle döşeliydi. Lümenlerinde salgı yoktu. (Şekil 8). Stroma kompakt olmasına karşın bazı kesitlerde yer yer ödemli alanlarda vardı (Şekil 7,8).



Şekil 7 : Bezden yoksun sellüler kompakt stroma izlenmekte. Boya : Masson trikrom, X 160.



Şekil 8 : Az sayıda inaktif kübik epitelle döşeli bezler ve çevresinde hafif ödemli stroma görülmektedir. Boya : Mallory azan, X 160.

## TARTIŞMA

Stroma, endometriyum bezleri ve kontrasepsiyon açısından DMPA'nın endometriyuma etkilerini incelersek, kontrol gurubunda klasikleşmiş Noyes kriterlerine göre 17-18. günlere uyan şekilde sekretuar dönem belirlenmiştir. Buna göre, genişlemiş lümenleri asidofil salgı ile dolu kıvrıntılı bezlerin yanında henüz salgısını boşaltmamış subnüklear vakuolleşme gösteren salgı hücreleri vardır. Bu bulgulara ek olarak stromadaki ödem ve desidualizasyon ovulasyonun olduğuna işaret eder (2,13).

Kontrol gurubuyla kıyaslandığında kısa etkili, düşük doz ilaç verilen gurubda bezler unovulatuvar sikluslardakine uyan şekilde geç proliferatif dönemi yansıtmaktadır. Bu dönemde bazı hücrelerde küçük ve düzensiz subnüklear vakualizasyon görülebilir ancak lümende salgı yoktur. Stromadaki ödem ise değişkendir (2,13). Gözlenen proliferasyon östradiollün varlığına işaret ederken, stromadaki ödem ise dışarıdan verilen progesteronun etkisi olabilir (4,7). Maqueo'nun siklik östrojen ve progesteron vererek insanlarda yaptığı bir çalışmada endometriyumda normal menstrüel sıklusa uyar şekilde östrojen et-

kisiyle geç proliferatif faz, progesteron etkisiyle de bir miktar sekresyon fazı bildirilmiştir. Tek fark stromadaki ödemin normal siklusa göre çok daha erken ve fazla olmasıdır. Ödemin nedeni progesterona bağlanmıştır (11). Dışardan verilen progesteron endometriyum bezlerinde azalma ve küçülmeye neden olur ancak stromanın cevabı değişkendir (6).

Uzun etkili, yüksek doz ilaç verilen gurubda da gösterildiği gibi endometriyuma olan atrofik etkileri nedeniyle progesteronlar bugün endometriyosiz ve endometriyum kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (3,7,14). Uzun süre kullanımda 19-nortestosteron türevi progesteronlar stromada ödem ve desidualizasyona yol açar (4,7,15). Ancak bu çalışmada ve Bhowmik'in benzer bir çalışmasında stromada desidualizasyon gösterilememiştir. Stroma genellikle kompakttır (1). Bu da asetat türevi progesteronların uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarında bu etkilerinin kısıtlı olduğunu düşündürür. Zanartu norethidionla yaptığı bir çalışmada endometriyumda inaktif bezler ve stromada orta derecede predesidual reaksiyon bulmuştur (15). Bhowmik, DMPA ve norethidionu karşılaştırdığında DMPA'nın etkisinin endometriyal atrofi yönünde daha güçlü olduğunu göstermiştir (1). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar uzun süreli ilaç verilen gurubda Bhowmik'e uymakla birlikte, tamamen bir atrofi yoktur ve az da olsa yer yer stromada ödem tesbit edilmiştir.

İlacın en büyük dezavantajı, düzensiz kanama ve amenoredir. Ara kanama sıklığı, ilk yıl % 30 sonra % 10'dur. İlk yılın sonunda DMPA kullananların % 40-50'si amenore gösterir (5). Lee, insanlarda yaptığı çalışmada bazı guruplarda bezlerde proliferasyon bulmuştur, bunlarda ara kanama fazladır. Bazı endometriyumlar ise inaktif bezler ve kompakt bir stromaya sahiptir. Bunlarda ara kanama azdır ve amenore görülür (10).

Enjektabl progesteronlar, esas olarak LH pikini engelleyerek ovulasyonu önlemektedirler. Ancak bazal seviyede LH sekresyonu ve biraz daha fazla FSH sekresyonu vardır. Buna uygun olarak erken folliküller faz seviyesinde östradiol bulunmaktadır (7,8,9,12,15). Aktive olan folliküllerden salgılanan bu östradiollün LH'ya olan pozitif feed back etkisini eksogen verilen progesteron engeller. Östrogen reseptörlerini azaltır. Östradiölü daha az aktif olan östrona çevirerek endometriyumda tutulma olasılığı düşürür. Östradiolle az da olsa proliferen olan en-

dometriyum, dışardan verilen progesteron etkisiyle irregüller sekretuvar aktifiteye uğrar ve sonuçta düzensiz kanamalar gösterebilir (5,7, 15).

Sonuç olarak, DMPA ucuz ve kullanımı kolay bir ilaç olarak kontrasepsiyonda kullanılabilir. Etkisini hem ovulasyonu hem de endometriyum gelişimini bozup blastosisttin yerleşmesini engelleyerek yapar. Düzensiz kanamalar ve amenore oluşturması endometriyumdaki etkisine bağlanabilir. Bu etkiler ilacın düşük dozda kullanılması ve uzun süreli kullanımda dışardan östradiol verilmesiyle önlenir. Türkiye'de de kontrasepsiyonda önerilebilir.

### ÖZET

Depo şeklinde, uzun etkili bir preparat olan depo medroksiprogesteron asetat 90'a yakın ülkede oral kontraseptiflere alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Kullanımı kolay, aynı zamanda etkisi çok yüksek olan bu ilaç Türkiye içinde önemlidir.

Bu çalışmada kısa süreli, düşük doz ilaç uygulanan hayvanlarda endometriyum bezlerinde sayıca azalma yanında geç proliferasyonu gösteren kıvrılma ve az sayıda, düzensiz subnüklear vakuolizasyon bulunmuştur. Bu bulgular unovulatuvar siklusa uymaktadır. Uzun süreli, yüksek doz ilaç verildiğinde ise bezler azalmış ve inaktiftir. Her iki kullanımda da ovulasyon gözlenmemiştir. İlaç hem ovulasyonu engelleyerek hem de endometriyumun yapısını bozarak etki göstermektedir.

Anahtar Kelime : Depo-medroksiprogesteron asetat (Dope Prove-ra), endometriyum, kontrasepsiyon.

### SUMMARY

#### **Histological Changes in the Rat Endometrium After DMPA Therapy**

Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) is a highly effective long-acting contraceptive approved in over 90 countries. It is safe, easy to use and inexpensive.

In this study, with short-term treatment glands reflected the late proliferatif phase which characterized by tortuous glands and irregular subnuclear vacuolation. Glands became inactive and reduced in

number during the long-term treatment. In both cases ovulation could not be observed. DMPA acts by inhibiting ovulation and thinning of the endometrium.

Key Words : Depot-medroxyprogesterone acetat (Depo Provera), endometrium, contraception.

### KAYNAKLAR

1. Bhowmik T Mukherjea M : Histological changes in the ovary and uterus of rat after injectable contraceptive therapy. *Contraception*. 37 : 529-538, 1988.
2. Bloom W Fawcett DW : Female Reproductive system. In : *A Textbook of Histology*, 11th edition, W.B. Saunders Comp., Philedelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Jenerio, Sydney, Tokyc, Honkkong. 879-883, 1983.
3. Depo-Provera Update : Not FDA-approved but experts recommend Depo-Provera. *Cont. Tech. Update*. 13 (1) : 1-20, 1992.
4. Ferenczy A Richart RM : Endometrium associated with hormonal therapy. In : *Female Reproductive System, Dynamics of Scan and Transmission : Electron Microscopy*. Wiley Biomedical-Health Publication, New York, London, Sydney, Toronto, 166-167, 1974.
5. Fraser IS : Menstrual changes associated with progesteron-only contraception. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 134 : 21-27, 1986.
6. Ginsburg K Moghissi K : Alternate delivery systems for contraceptive progestogens. *Fertil. Steril.* 49 (Suppl.) 5 : 16-30, 1988.
7. Gürgüç A : Endometriyumun histolojik özellikleri. *Jinekolojik Endokrinoloji. Kartal Mat.* Ankara, 183-198, 1983.
8. İsmail AA El-Faras A et al : Pituitary response to LHRH in long-term users of injectable contraceptives. *Cont.*, 35 (5) : 487-495, 1987.
9. Jeppsson S Johansson EDB : Medroxyprogesterone acetat estradiol, FSH and in peripheral blood after intramuscular administration of Depo-Provera to women. *Cont.*, 14 (4) : 461-469, 1976.
10. Lee RA : Contraceptive and endometrial effects of medroxyprogesterone acetate. *Am. J. Obst. and Gynec.* 104 : 130-133, 1969.
11. Maqueo M Becerra C Mungula H Goldzieher JW : Endometrial histology and vaginal cytology during oral contraception with sequential estrogen and progestin. *Am. J. Obst. and Gynec.* 90 (3) : 395-400, 1964.
12. Mishell DR : Effect of 6-methyl-17-hidroxyprogesterone on urinary excretion of luteinizing hormone. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 99 (1) : 86-90, 1967.
13. Noyes RW Hertig AT Rock J : Dating the endometrial biopsy. *Fertil. Steril.*, 1 (1) : 3-25, 1950.
14. Wilson E : Enjectable contraception. *The Practitioner*. 232 : 32-36, 1988.
15. Zanartu J Navarro C : Fertility inhibition by an injectable progestogen acting for 3 months. *Obst. and Gynec.* 31 (5) : 627-633, 1968.