

MYOMA UTERİ TEDAVİSİNDE BİR GONADOTROPİN RELEASING
HORMON ANALOGU (BUSERELİN)'İN KULLANIMI (II)

ACAR, B., POSACI, C.

ÖZET: Myoma uteri tanısı alan 11 olgu bir gonadotropin-releasing hormon analogu (GnRH-a) olan buserelin ile tedavi edildi. İlk 14 gün 3x200µg/gün dozunda subkutan olarak ilaca bağlandı. Sonra intranasal forma geçilerek günlük doz 3x400µg'a arttırıldı. Tedavi 6 aya tamamlandı. İlk stimülasyonu takiben 14. günde serum follikül stimüle edici hormon (FSH) ve Luteinize edici hormon (LH) ve 30. günde serum östradiol (E₂) düzeylerinde supresyonlar görüldü (p<0.01), p<0.025 ve p<0.01). Serum LH ve E₂ düzeylerindeki supresyonlar tedavi boyunca devam ederken (p<0.05, p<0.01) FSH supresyonunun 4. aydan itibaren ortadan kalktığı (p>0.1) gözlemlendi. Ultrasonografik takipte 6 aylık tedavi sonucunda uterus volümünde %62.7±7.35 ve en büyük myom volümünde de %79.3±10.85 oranında bir küçülme saptandı. Tedavi bitiminde 1 yıl sonra myomları tamamen kaybolan 3 hastada tedavi öncesi değerlerde yeniden büyüme gözlemlendi. Sonuçta busereline cevap olarak myomlardaki küçülmelerin farklılıklar göstermesi ve tedavi bitiminden sonra bazı myomların yeniden oluşması GnRH-a'nın myom tedavisinde cerrahiye alternatif olamayacağını düşündürdü. Ancak preoperatif kullanımın postoperatif morbiditeyi azaltacağı ve özellikle infertil olgularda faydalı olabileceği kanısına varıldı.

ABSTRACT: Berrin ACAR, Cemal POSACI, Clinical Application of Gonadotropin Releasing Hormon Analogs (Buserelin) in the treatment of uterine leiomyomas

11 women with uterine leiomyomas were treated with three times daily subcutaneous injections of 200µg GnRH analog (buserelin) for two weeks followed by 400µg intranasally three times daily for the rest of the six month treatment period. Following initial stimulation, although serum FSH and LH levels were suppressed after two weeks, the suppression of E₂ was achieved at the end of first month of the therapy (p<0.01), p<0.025 and p<0.01). The suppression of serum LH and E₂ levels was maintained throughout the treatment period (p<0.005, p<0.01). However, the suppression of FSH level was reduced beginning from the 4th month of

Prof.Dr. Berrin ACAR, Dr. Cemal POSACI Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

the treatment ($p > 0.1$). At the end of the treatment, the mean volume reductions were 82.75% (SEM: 7.35) for total uterine volume and 79% (SEM: 10.85) for largest myoma volume as assessed ultrasonically. One year later after buserelin therapy was stopped, the reenlargement to the pretreatment size was observed in three patients in whom leiomyomas had totally disappeared. As a result it was concluded that, the treatment of uterine leiomyomas with a GnRH analog may not replace surgery because of variable regression rate of leiomyomas and the reenlargement of some leiomyomas after the therapy. On the other hand preoperative application of GnRH analog can diminish postoperative morbidity and may be beneficial especially for the infertile patients.

Anahtar sözcükler: Uterus myomları, buserelin, ultrasonografi
Key words: Uterine leiomyomas, buserelin, ultrasonography

GİRİŞ: Uterus myomları 30 yaşın üzerindeki kadınlarda %20 oranında görülen, menstruasyon bozukluklarına, pelvik ağrıya ve infertiliteye neden olan benign tümörlerdir. Myomların; gebelikte, östrojen preparatı kullananlarda, östrojen salgılayan over tümörlerinin büyüdüğü, puberteden önce görülmediği ve menapozdan sonra küçüldüğü görülmüştür. Myom çevresinde endometrial hiperplazinin de beraberinde görülmesi östrojen etkisini desteklemektedir(1). Tamaya ve arkadaşları(2), myomlu dokunun normal myometriuma göre daha fazla östrojen reseptörü ve daha az progesteron reseptörü içerdiğini göstermişlerdir. Daha sonra yapılan araştırmalar ise myomdaki steroid hormon reseptörlerinin, hormonların siklik paternine uygun şekilde değişim gösterdiklerini ve myomlu dokunun endometriuma göre daha az, myometriuma göre daha fazla sayıda östrojen ve progesteron reseptörü içerdiğini ortaya koymuştur(3,4). Myomların anatomik lokalizasyonuna göre de östrojen ve progesteron reseptör içeriğinin değiştiği, submuköz myomların, subseröz myomlardan daha fazla sayıda reseptör içerdiği belirtilmektedir(4). Semptom veren myomların klasik tedavisi olan histerektomi ve myomektominin morbidite ve mortalitesinin düşünüldüğünden de fazla olduğu saptanmıştır(5). Ayrıca infertil olgularda myomektomi sırasında tubal hasar olabilmekte veya kanama nedeniyle histerektomi yapılması kaçınılmaz olan durumlarda da karşılıklılabilmektedir. Bu nedenle medikal kastrasyon yoluyla uterus myomlarının konservatif tedavisinde GnRH-a'ı kullanılmaya başlanmıştır (6,7,8). Ancak yapılan son çalışmalarda tedavi sonrası myom nüvelerinin yeniden oluştuğu bildirilmiştir(9,10,11).

Bu çalışmada bir GnRH-a'ı olan buserelin ile uterus myomlarının tedavisinde ne oranda başarı elde edilebileceği araştırılmak istenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma Ocak 1988 ile Ocak 1991 tarihleri arasında DEÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına çeşitli yakınmalar nedeni ile başvuran 11 myoma uteruslu hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 25-47 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 36.8 ± 7.14 idi. Olgulardan 4'ü nullipar, gerisi ise multipardı. Başvuru yakınması, hastalardan 2'sinde primer infertilite, 3'ünde pelvik ağrı ve menoraji, 4'ünde yalnızca menoraji, 2'sinde de menometroraji idi. 3 hastada tek ve 2'sinde de multipl myom nüveleri vardı.

Hastalara siklusun 3.-5. günleri arasında başlanmak üzere 14 gün süreyle bir GnRH analogu olan busserelin, D-Ser (Bu⁶)-LHRH(1-9) nonapeptide-ethylamide (SUPREFACT^R, Hoechst) $3 \times 200 \mu\text{g}$ günlük dozda subkutan olarak uygulandı. uygulama yeri olarak karın ön duvar cildi seçildi ve insülin enjektörü kullanıldı. Daha sonra intranasal sprey şeklinde günlük doz $3 \times 400 \mu\text{g}$ olacak şekilde tedaviye 6 ay boyunca devam edildi.

Tedavi öncesi anamnez alındı, fizik ve pelvik muayene yapıldı. Vajinal smear istendi. Hastalara probe küretajı yapılarak endometrial hiperplazi ekarte edildi. Tüm hematolojik ve biyokimyasal kan tetkikleri (CBC, periferik yayma, kan Üresi, AKŞ elektrolitler, Ca, P, total protein, albumin, globulin, SGOT, SGPT, total lipid, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, alkalin fosfotaz, amilaz, LDL) istendi. İdrar analizi ve 24 saatlik idrarda Ca tayini yapıldı. EKG, akciğer grafisi ve osteoporozu saptamak amacı ile 2 yönlü el ve lumbosakral grafiler istendi. Kanda folliküler fazda kortizol, prolaktin (PRL), FSH, LH ve E₂ düzeyleri saptandı.

Pelvik ultrasonografi için Kretz Technic Combison 320 real time scanner 3.5MHz transducer kullanılarak dolu mesane tekniği ile uterus ve myom nüveleri saptandı. Multipl myom olgularında en büyük myom volümüne bakıldı. Myom volümleri en büyük 3 çap $\sqrt[3]{V/6}$ ile çarpılarak hesaplandı.

Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler tedavinin 90. ve 180. günlerinde tekrarlandı. Tedavi sırasında serum FSH, LH düzeylerine 4. saatte, 14., 30., 90., 180. günlerde, serum E₂ düzeylerine ise 24. saatte, 14., 30., 90., ve 180. günlerde bakıldı. Ultrasonografi uygulaması ise her ay tekrarlandı.

Hormon tetkiki için alınan serumlar deney gününe kadar -20°C 'de saklandı. Serum E₂, PRL ve kortizol düzeylerini saptamada Coat-A-Count (Diagnostic Products Corporation) kitleri kullanıldı(12). Serum FSH ve LH için ise sırasıyla Amerlex-MSFH RIA, Amerlex-MLH RIA kitleri kullanılarak, solid faz¹²⁵, radio immunoassay yöntemi uygulandı(13,14). Bu hormonlar için inter, intraassay sapmalar major cross reaksiyonlar ve sensitiveler Tablo 1'de gösterildi.

Hormon	Antiijen	Sulan- dirici	Major Kronik Reaksiyon	İmmülitivite B ₂ /dl	Ortalama Değer	Standart Sapma
FSH	125 ₁ -FSH	-	FSH LH HCG	0,4410/41	4,5	6,7
LH	125 ₁ -LH	-	FSH FSH HCG	0,2510/41	4,1	6,7
E ₂	125 ₁ -E ₂	-	Estroren Ethinil Estradiol	0-12,100/41	4,1	9
Kortisol	125 ₁ -C	-	Aldosteron	0,17-0,21	5	6,3

Tablo 1. Hormon analizlerinin değerlendirilmesi

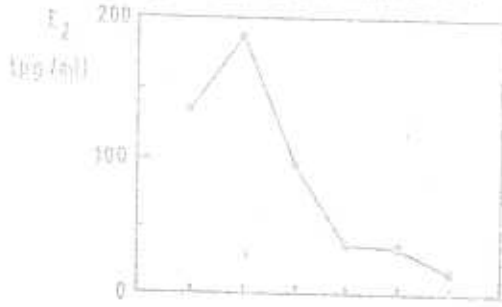
İstatistiksel metodlardan Wilcoxon testi biyokimyasal ve hematolojik analizlerde, ANOVA (Analysis of Variance Parametric One Way) testi serum hormon düzeylerinde, paired t testi uterus ve myom volümlerindeki farklılıkların önemini anlamak için kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların tümünde tedavinin 1. ayında spotting şeklinde vajinal kanama görüldü. Olgulardan 6'sında 1. ve 3'ünde 2. ay sonunda amenore oluşurken 2 olguda da 3 ay boyunca ara ara profüz vaginal kanamaların olduğu saptandı. İlacın yan etkileri olarak 1 hasta dışında tüm olgularda hot flushing oluştu. Bu yakınma 1. ayda ortaya çıktı, 2. aydan itibaren de iyi dolere edildi. Ayrıca olgulardan 5'inde ağız kuruluğu, 3'ünde baş ağrısı ve halsizlik, 2'sinde terleme ve kilo alma ve 1'inde de saç dökülmesi ve geçici depresyon yakınmaları gözlemlendi.

Uygulama bitiminde yapılan biyokimyasal incelemelerde normal sınırlar içinde olsa bile kanda hematokrit, Na, SGPT ve alkalin fosfataz değerlerinde anlamlı bir artış görüldü ($p < 0.05$). Diğer laboratuvar tetkiklerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hiçbir hastada osteoporoz oluşmadı.

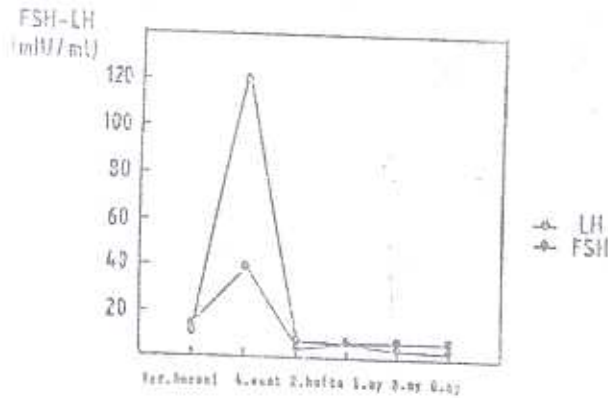
Olguların tedavi öncesi serum E₂ düzeyleri 21-311 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama değer 133.64 ± 29.68 pg/ml idi. 24. saatte ortalama serum E₂ düzeyinde 1.38 misli bir artış bulundu. Ancak hastaların serum E₂ düzeyleri ayrı ayrı incelendiğinde 6'sında stimülasyon olmasına karşın 3'ünde kuvvetli supresyon olduğu, 2'sinde de düzeylerin değişmediği görüldü. 2. haftanın sonunda E₂ düzeylerinde tedavi öncesi düzeylere göre 1.44 misli bir supresyon olmakla birlikte bu supresyon istatistiksel anlamlılık taşııyordu ($p > 0.25$). 1. ayın sonunda ise ortalama serum E₂ düzeyi 36.345 ± 9.278 pg/ml olup anlamlı bir supresyon vardı ($p < 0.01$). Bu menapozal düzeylerdeki değerler tedavi boyunca devam etmesine karşın 2 olguda 3. ayın sonunda serum E₂ düzeylerinde yükselme

yaşamıştı. 31 ve 32 yaşlarında bulunan bu hastaların yaş ortalaması 31,5 idi ve 10,41±0,04 mg/dl idi (Grafik 1).



100.0000 200.0000 0.0000
1. hafta 1. ay 2. ay 3. ay 4. ay
Grafik 1. Tedavi boyunca serum E₂ düzeyleri

Tedavi öncesi serum FSH ve serum LH değerleri 2-FSH/1000 şeklinde değerlendirildi. Ortalama değerler FSH için 12,066±3,194 ve LH için 11,042±2,087 idi. 1. hafta serum FSH düzeylerinde 3,24, serum LH düzeylerinde de 10,4 isimli bir artış görüldü. 2. haftanın sonunda ise, ortalama FSH ve LH düzeyleri sırasıyla 2,764±0,59 ve 5,1±0,32 idi. Tedavi öncesi değerlere göre belirgin bir supresyon vardı ($p < 0,01$, $p < 0,005$). 3. ayın sonunda ise bu supresyonların anlamlılık kaybediği görüldü ($p < 0,05$, $p < 0,005$). LH'deki bu anlamlı supresyon 2. ayın sonunda da gözlenen FSH'deki supresyonunun 3. aydan itibaren ortadan kalktığı saptandı ($p > 0,1$) (Grafik 2).



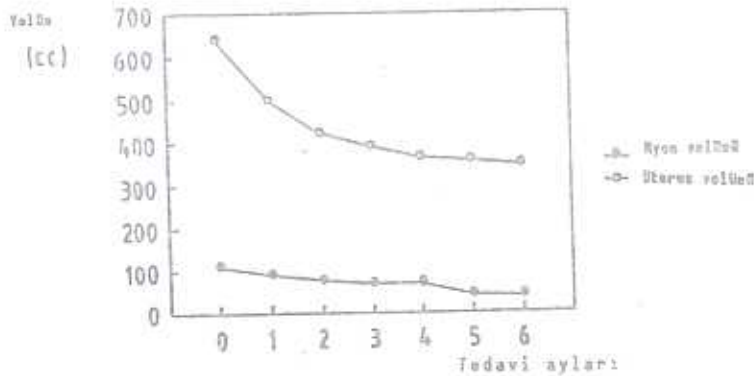
Grafik 2. Tedavi boyunca serum FSH ve LH düzeyleri.

Tüm hastaların serum FSH ve LH düzeylerinde herhangi bir artış stimülasyon vardı. Bir olguda 2. haftanın, iki olguda da 3. ayın sonunda tedavi bitimine kadar FSH supresyonunun sönümlendiği görüldü. Buna karşın tüm hastalarda herhangi bir LH supresyonu sağlanmadı.

Uterinografiye göre tedavi öncesi uterus volümleri $128,78 \pm 34,36$ ml idi. Tedavi boyunca uterus volümü ortalaması $82,34 \pm 22,12$ ml idi. (Tablo 2). Myoma volümleri ise bulunan ortalama değer $113,77 \pm 22,94$ ml idi. 3. ve 6. ay sonunda ortalama uterus volümüne oranları ise sırasıyla % $64,66 \pm 4,97$ ve % $62,79 \pm 7,34$ idi. Grafik 3). Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0,01$).

	T. Öncesi	3 AY	6 AY	3 AYDA % KÜÇÜLME	6 AYDA % KÜÇÜLME
1	187,26	138,40	87,87	27,91	47,90
2	908,04	342,85	226,16	64,87	76,42
3	217,89	114,36	112,83	47,58	48,20
4	198,03	54,82	37,93	71,93	60,57
5	216,82	110,60	---	48,93	---
6	2451,14	2100,40	2079,07	15,68	15,74
7	1111,5	618,48	---	45,...	62,97
8	211,73	79,38	69,74	62,...	71,21
9	217,37	40,56	38,40	81,...	82,34
10	138,78	31,87	28,00	77,...	79,63
11	266,70	92,88	---	63,62	---

Tablo 2. Tedavi boyunca uterus volüm ölçümleri



Grafik 3. Tedavi boyunca uterus ve myom volüm ölçümleri

Tedavi öncesi en büyük myom nüve volümleri ise 8.2 ile $366,9$ ml arasında değişmekte olup ortalama değer $107,067 \pm 41,755$ ml idi (Tablo 3). 6. ayın sonunda bulunan ortalama volüm ise $39,87 \pm 21,014$ ml idi. 3 ve 6. ayın sonunda elde edilen ortalama volüm azalma oranları sırasıyla % $65,673 \pm 11,569$ ve % $79,309 \pm 10,847$ olup bu iki değer arasındaki fark anlamlılık taşıyordu ($p < 0,05$).

	2. AYDA 1	3 AY	5 AY	2 AYDA 2	6 AYDA 2
	KÜÇÜLME	KÜÇÜLME	KÜÇÜLME	KÜÇÜLME	KÜÇÜLME
1	2.18	0	0	100	100
2	168.1	224.16	95.76	19.43	73.31
3	24.17	6.72	5.18	74.38	78.33
4	28.40	10.00	2.23	79.74	95.40
5	53.77	15.38	---	72.09	---
6	172.17	160.47	173.74	6.80	-6.5
7	140.40	140.87	81.95	41.32	65.87
8	33.41	7.85	0	76.67	100
9	44.50	3.20	0	92.82	100
10	25.62	0	0	100	100
11	53.30	12.47	---	76.61	---

Tablo 3. Tedavi boyunca en büyük myom volüm ölçümleri

an önceki uterus ve myom volümlerinde azalma olmasına karşın, ayrıca vajinal kanamaların olması, 1'inde de volümlerde değişme görülmemesi yanında vajinal kanama nedeniyle histerektomi planlandı. Volüm değişmesi göstermeyen multipl myomlu olgu tedaviye devam etmekte direndi. Diğer 2 olguya histerektomi uygulandı. Histerektomiler sırasında kanamanın az olması ve post-operatif iyileşmenin hızlı seyretmesi dikkat çekiciydi. Tedavide 6 ayını tamamlayan tek myomlu 8 olgudan 5'inde myom nüvelerinin kaybolduğu gözlemlendi. Diğer 3 olguda myomlarda küçülme saptanmış olup myomektomi uygulandı. Myomektomi sırasında myom nüvelerinin iyi sınırlı, avasküler ve intraoperatif kanamanın az olduğu gözlemlendi. Myomektomi uygulanan olgulardan 2'si infertil idi. Multipl myomlu, volüm azalması olmayan olgu histerektomiye ikna edilemedi. Tedavi sonrası menstruasyonun geriye dönmesi 34-49 günler arasında oldu.

Tedavi bitiminden sonra myomları kaybolan ve myomektomi uygulanan infertil olgular, 12 ay boyunca takip edildi. Myomları kaybolan 3 olguda myom nüvelerinin 6 ay içinde belirerek eski volümlerine ulaştıkları görüldü. Infertil olgulardan birinde de gebelik oluştu.

TARTIŞMA: Uterus myomlarının gebelikte, östrojen preparatı kullanımlarında ve östrojen salgılayan tümörlerin varlığında büyümesi, puberteden önce görülmemesi ve menapozdan sonra küçülmesi, bu tümörlerin büyümesinde östrojen etkisini göstermektedir. Bu nedenle GnRH analogu olan Busipelan ile hipöstrojenizm yaratarak myom tedavisinde ne derecede başarılı olunsacağı gözlenmek istenmiştir.

Tedavi sırasında 24. saatte bakılan serum E_2 düzeylerinde ortalama 1.38 misli hafif bir stimülasyon saptanmış ama olgulardan 3'ünde direkt süpresyon olduğu ve 2'sinde de serum E_2 düzeylerinin değişmediği

gözlennmiştir. Literatürde çoğu araştırmacıların serum E_2 düzeylerindeki başlangıç stimülasyonu göstermeye çalışmadıkları dikkati çekmiştir. Heally ve arkadaşları(15) yaptıkları bir çalışmada 5 hastadan 4'ünde başlangıç stimülasyonunun olduğunu belirtmişler, Maheux ve arkadaşları(16) ise başlangıçta ortalama serum E_2 düzeylerinde 1.49 misli stimülasyon olmasına karşın 5 hastada bunu göremediklerini belirtmişlerdir. Serum E_2 düzeylerinde 14. günde supresyonun başlaması ve 30. günden sonra post menopozal düzeylerde olması çoğu araştırmacının bulgularına benzerlik göstermektedir(2,16,17,18,19).

Tedavi sırasında E_2 sıçramalarının görülmesi hipofiz zaman zaman desensitizasyondan kaçtığı görüşünü desteklemektedir(10,15). Bazı araştırmacılar, hipöstrojenikliği sağladıkları halde serum FSH ve LH düzeylerinde ilk stimülasyondan sonra supresyon görmediklerini söylemişler ve bunu da bioaktif FSH ve LH'nin suprese olmasına karşın, FSH ve LH molekül parçalarının, immünojik olarak radioimmünossay tekniği ile saptanmasına bağlamışlardır(16,20,21). Bazı araştırmacılar ise FSH ve LH'dan birinde supresyon görmediklerini bildirmişlerdir(10,20). Heally ve arkadaşları(15) 5 hastada yaptıkları bir çalışmada ise serum gonadotropinlerde başlangıç stimülasyonu takiben supresyon olduğunu belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız prelininer çalışmamız(22) Heally ve arkadaşlarının bulgularını desteklerken, şimdiki çalışmamızda olgu sayısının artması ile daha değişik gözlemler elde edilmiştir. Serum FSH ve LH düzeylerinde 14 günde belirgin supresyon varken 30. günde bu supresyonun hafiflediği ve 3. ayın sonunda ise aşırı derecede supresyon olduğu saptanmıştır. Serum LH düzeylerindeki supresyon tedavi bitimine dek devam ederken, serum FSH düzeylerindeki supresyonun ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bu da bazı bireylerde serum FSH düzeyinin yeniden yükselmesinden, bazılarında hiç supresyon olmamasından kaynaklanmaktadır. Tedavi boyunca menopozal düzeyde östrojen değerlerine karşın, serum FSH ve LH düzeylerinde 1. ayın sonunda supresyonun hafiflemesi, 3. aydan sonra da serum FSH düzeylerinde supresyon görülmemesi hipofiz zaman zaman zaman zaman desensitizasyondan kaçtığını desteklemekte ancak gonadotropinlerin pulsatil salınımı bozulduğundan overde desensitizasyon geliştiğini düşündürmektedir. Bu konuda gonadotropinlerin bio ve immunoaktif özelliklerindeki farklılıkların rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir.

Bu çalışmada ultrasonografik değerlendirilmede uterus ve en büyük myom volümlerinde 3. ayın sonunda sırasıyla %54.86 \pm 7.47 ve %61.67 \pm 11.56 oranlarında küçülme saptanmıştır. 6. ayın sonunda ise bu küçülme sırasıyla %62.77 \pm 7.35 ile %79.3 \pm 10.85 oranlarında bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda uterus volümünde %44-57 oranlarında, myom volümlerinde ise %39-85 oranlarında azalma saptanmıştır(10,11,15,16,17,19,).

Bazı araştırmacılar ilk 3-4 ayda en fazla küçülme olduğunu, daha sonraki küçülmenin önemsiz olduğunu vurgulamışlardır(10,11,19). Bizim çalışmada ise hem uterus volümünde hem de en büyük myom nüvesi volümünde son 3 aydaki azalma anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak busarelin tedavisi sırasında uterus ve myom volumlerinde küçülme elde edilmekte, ama bu durum bireysel geniş farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın tumörün reseptör içeriği, muskuler ve kollajen doku yapısı ve lokalizasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. 6 ay boyunca uterus ve myom volumlerinde azalma olması tedavi için bu sürenin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Tedaviye farklı cevapların alınması ve tedavi bitiminden sonra yeniden myomların belirmeşi GnRH-a'nın cerrahi alternatif olmayacağını, ancak progesteron yardımcı bir metod olarak kullanılabileceğini ortaya çıkarmıştır. Histerektomi ve myomektomiden önce kullanılması ile intrakavitary kanamayı azaltıp, postoperatif morbiditeyi düşürdüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca bu analogların infertil olgularda myom enükleasyonu sırasında tübal hasarın ve histerektomi intimalini önlenmesinde yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Tedavinin bitiminden sonra bazı olgularda myom nüvelerinin yeniden belirlenmesi, son zamanlarda yapılan bazı araştırmalara uygunluk göstermektedir(9,10,11).

KAYNAKLAR

1. Kistner, RW.: Gynecology principles and practice. Year book medical publisher. Chicago 1979; 175.
2. Tamaya, T., Fujimoto, J., Okada, H.: Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyomata and myometrium. Acta Obstet Gynecol Scand 1985; 64: 307-309.
3. Jadan, G., Van Iddekinge, B., Van Gelderen, C.J. et al.: Estrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium. Ann Clin Biochem 1987; 24: 263-267.
4. Maruga, M., Centanze, M., Bersanconi, D. et al.: Estrogen and progesterone receptor in uterine leiomyomas. Acta Obstet Scand 1989; 68: 731-735.
5. Dicher, RC., Scally, MJ., Greenspon, JP. et al.: Hysterectomy among women of reproductive age. J Am Med Assoc 1982; 248: 323-327.
6. Schaison, G.: La GnRH et ses analogues structure mecanisme d'action et applications therapeutiques J Steril Biochem, 1989; 23: 795-799.
7. Heally, D.L., Fraser, H.M., Lawson, S.L.: Shrinkage of a uterine fibroid after subcutaneous infusion of a LHRH agonist. British Med J 1984; 289: 1267-1268.
8. Kestel, D., Lia, J., Mortola, J. et al.: Treatment of uterine fibroids with agonistic analogs of GnRH. Fertil Steril 1988; 49(3): 538-541.
9. Mata, WHM, Shaw, R.L., Nye, M.: Long term following of patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist (Buserelin). Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 200-205.
10. Letterie, GS., Coddington, C., Winkel, CA. et al.: Efficacy of a

- GnRH agonist in the treatment of uterine leiomyomata: Long term following. *Fertil Steril* 1989; 51: 951-958.
11. Andreyko, JN., Blumenfeld, Z., Marshall, LA. et al.: Use of an agonistic analog of GnRH (Nafarelin) to treat leiomyomas. Assessment by magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 903-910.
 12. Xing, S., Cekan, SZ., Diczfalusy, et al.: Validation of radioimmunoassay for estradiol by isotopa dilution mass spectrometry and by a test of radio chemical purity. *Clinica Chimica Acta* 1983; 135: 189-201.
 13. Barker, SA., Gray, CE., Kennedy, JF. et al.: Evaluation of human follicle-stimulating hormone preparations. *J of endocrinology and Metabolism* 1969; 45: 275-285.
 14. Marslinh, JC.: Investigative Procedures. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1975; 4: 545-567.
 15. Marshall, DL., Lawson, SR., Abbott, M. et al.: Toward removing uterine fibroids without surgery. Subcutaneous infusion of LHRH agonist commencing in the luteal phase. *J Clin Endocrinology and Metabolism* 1986; 63(3): 619-625.
 16. Maheux, R., Guilloteau, C., Lemay, A. et al.: LHRH agonist and uterine leiomyoma: A pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1034-1038.
 17. Maheux, R., Lemay, A., Morat, P.: Use of intranasal LHRH agonist in uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1987; 47(2): 229-233.
 18. Filicori, M., Hall, DA., Loughlin, JS. et al.: A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: Pituitary desensitization by a LHRH analogs. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147(6): 726-727.
 19. Friedman, AJ., Sarbi, RL., Doubilet, PM. et al.: A randomized double-blind trial of a GnRH agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1988; 49(3): 404-409.
 20. Evans, RM., Duelle, GC., Lindner, J. et al.: A Luteinizing hormon releasing hormon agonist decreases biological activity and modifies chromatographic behavior luteinizing hormone in man: *J Clin Invest* 1984; 73: 262-264.
 21. Meldrum, DR., Tseo, Z., Monroe, SE. et al.: Stimulation of LH fragments with reduced bioactivity following GnRH agonist administrations in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 755-758.
 22. Acar, B.: Myoma uteri tedavisinde bir GnRH analogu olan Buserelin'in kullanımı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1989; 4(2): 222-230.