

MİYOMA UTERİ TEDAVİSİNDE BİR GONADOTROPİN RELEASİNG  
HORMON ANALOGU OLAN BUSERELİN'İN KULLANIMI

ACAR, B.

**ÖZET:** Uterus miyomu şüphelenen 6 kadın hastada Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) analogu olan Buserelin 6 ay süre ile kullanıldı. Tedavide 14 gün Buserelinin enjektabl şekli subkutan olarak 3X200ug dozda uygulandı. Daha sonra intranasal sprey şekline geçilerek günlük doz 3X400 ug olacak şekilde tedaviye 6 ay boyunca devam edildi. İlk stimülasyonu takiben 1. ayda serum estradiol (E<sub>2</sub>) düzeylerinde menapozal seviyede bir supresyon saptandı. Tedavi süresince premenapozal devredeki 2 hastada yeterli supresyon görülmedi ve bu nedenle başarılı sonuç elde edilemedi. Ultrasonografik olarak tedavi sonucu ortalama miyom volümünde %38.84'lük bir azalma görüldü. Bir olguda histerektomi ve bir diğerinde de miyomektomi uygulandı. Miyomektomi uygulanan infertil olguda operasyon sonrası gebelik saptandı. Sonuç olarak GnRH analoglarının infertil olgularda, miyomu küçültürerek, miyomektomi sırasında tubal hasarı önleyebileceği ve miyomektomi ya da histerektomi düşünülen olgularda kanamayı azaltıcı ve operasyonu kolaylaştırıcı bir tedavi olacağı kanastına varıldı.

**ABSTRACT:** Berrin ACAR, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics. Clinical application of Gonadotropin Releasing Hormone Analogue (Buserelin) in the treatment of uterine leiomyomas

Six women with uterine leiomyomas were treated with Gonadotropin Releasing Hormone Analogue Buserelin for six months, initially subcutaneous injection 200 ug three times daily was given for 2 weeks, followed by intranasal spraying 400 ug three times daily for the rest of treatment period. A month following initial stimulation a suppression in serum estradiol levels similar to menopausal women was detected. Adequate suppression couldn't be achieved in 2 premenopause women. For this reason results were not satisfaction in these patient. Mean myom volume was reduced by 38,84 %, ultrasonographically. Hysterectomy was performed to one patient, myomectomy to another. Pregnancy was observed

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

Bu hastalara ilk 14 gün GnRH analogu olarak 3X200ug Buserelin, D-Ser(Bu<sup>t</sup><sub>6</sub>)-LHRH (1-9) nonapeptide-ethylamide (SUPERFACT<sup>R</sup>, Hoechst) enjektabl şeklinde subkutan olarak uygulandı. Uygulama yeri olarak karın cildi seçildi ve insülin enjektörü kullanıldı. Daha sonra intranasal sprey şeklinde günlük doz 3X400 µg olacak şekilde tedaviye devam edildi. Tedavi öncesi detaylı anamnez alındı. Fizik ve pelvik muayeneler yapıldı. Smear tetkiki istendi ve hastalara küretaj yapılarak endometrial hiperplazi ekarte edildi.

Tüm hematolojik ve biokimyasal kan tetkikleri (CBC, Periferik yayma, Kan Üresi, Açlık kan şekeri, Elektrolitler, Kalsiyum, Fosfor, Total Protein, Albumin, Globulin, SGOT, SGPT, Total lipid, Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL, Alkalen fosfataz, Amilaz, LDH) istendi. İdrar analizi ve 24 saatlik idrarda kalsium tayini yapıldı EKG, akciğer grafisi ve osteoporozu saptamak açısından 2 yönlü el ve lumbosakral grafiler istendi. Hematolojik, biyokimyasal tetkikler ve grafiler tedavinin 3. ayının ve 6. ayının sonunda tekrarlandı. Ayrıca tedavi öncesi serumda folliküler fazda Kortizol, Prolaktin, Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH), Luteinize edici hormon (LH) ve E<sub>2</sub> hormon düzeyleri saptandı. Pelvik ultrasonografi için Kretz Technic Combison 320 realtime scanner 3,5 mHz transducer kullanılarak dolu mesane tekniği ile miyom sayıları ve volümleri saptandı. Miyom volümleri en büyük 3 çapın  $\bar{\pi}/6$  ile çarpımıyla hesaplandı. Tedaviye siklusun 2-5.günleri arasında başlandı. Ultrasonografi her ay tekrarlandı. FSH ve LH düzeylerine, tedavinin 4. saatinde, 14.gününde, 1,3 ve 6.ayların sonunda, serum E<sub>2</sub> düzeylerine ise tedavinin 24.saatinde, 14.gününde, 1,3 ve 6.ayların sonunda bakıldı.

Kan hormon düzeylerine Delfia time-resolved Fluora immunoassay kitleri ile bakıldı (FSH(1244-017), LH(1244-006) ve E<sub>2</sub> (1244-024) kitleri. Hastalar tedavi bitiminden 6 ay sonra tekrar çağrılarak pelvik ultrasonografik inceleme ile değerlendirildiler. İstatistiksel yöntem olarak ise Wilcoxon t testi uygulandı.

**BULGULAR:** Hastaların hepsinde tedavinin başlamasından sonra 3. hafta civarında menstrüasyon görüldü. Olguların 4'ünde 3-4 gün süren spotting şeklinde, 1'inde normal miktarda ve 1'inde de profüz olarak vaginal kanama oluştu. 4 hastada tedavinin 1. ayından sonra, 1'inde de 55. günden sonra amenore görüldü. Hastaların 1'inde amenore oluşmadı. 3 ay boyunca 6-10 gün devam eden profüz kanamalar oldu. Olguların birinde de 3,5 ay civarında 11 gün süren spotting şeklinde ikinci bir kanama olduğu öğrenildi (Tablo 2). İlaça bağlı yan etkiler Tablo 3'de gösterildi. Olgulardan 2'si hariç diğerlerinde Hot Flushing yakınması vardı. Bu yan etki genelde 1.ayın sonunda başladı ve 3. aydan sonra kısmi bir tolerans gelişti.

Hastaların tedavi sonrası kan hematokrit değerlerinde yükselme olduğu ve biokimyasal incelemelerin normal sınırlarda olmasına karşın serum Na, SGPT ve Alkalen fosfataz değerlerinde anlamlı bir yükselme görüldü ( $p < 0.025$ ,  $p < 0.025$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ .) Serumda SGOT, total lipid, kolesterol ve trigliserit değerlerinde yükselme görüldü 'se de bunlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Serum HDL değerlerinde anlamlı bir düşüş saptandı ( $p < 0.05$ ). Tedavi sonrası hastalarda osteoporoz saptanmadı. Olgulardan 3'ünde 24 saatlik idrarda ölçülen kalsiyum düzeyi normalden yüksek bulundu.

Serum FSH ve LH düzeylerinin tedavi öncesi değerlere göre 4. saatte 2.95 ve 11.74 misli arttığı, 14. günde 8.28 ve 2.49 ve 1. ayda 3.18 ve 2.33 misli azaldığı saptandı. Serum FSH düzeylerinin 3. ve 6. aylarda 3.42 ve 3.06 misli, LH düzeylerinin ise aynı zamanlar için 8 ve 7.54 misli suprese olduğu görüldü (Grafik 1,2,3,4).

Serum FSH düzeylerinde en fazla supresyon 14. günde saptanmış olup, 1. ayda bu supresyonun daha az olduğu ve tedavi boyunca aynı şekilde devam ettiği görüldü.

Serum LH düzeylerinde supresyonun 14. günde başladığı fakat 3. ayın sonunda en fazla olduğu saptandı. Supresyon 3. ve 6. aylar arasında farklılık göstermedi.

Serum  $E_2$  düzeylerinde tedavi öncesi değerlere göre 24. saatte 2.72 misli artış, 14. günde 1.49, 1. ayda 3, 3. ayda 2 ve 6. ayda 3.95 misli azalış saptandı (Grafik 5, 6). Ortalama serum  $E_2$  düzeyleri 1 ay ile 6 ay arasında 33, 92 ve 17.2 pg/ml arasında değişim gösterdi. Olgulardan 2'sinde 3. ayın sonunda serum  $E_2$  değerlerinde 68 pg/ml'e varan sıçramalar görüldü.

Tedavi öncesi miyom nüvelerinin volümü 8.37 ve 693.74 ml arasında değişmekte olup ortalama miyom volümü  $110,3 \pm 70.96$  ml idi. Buserelin ile 6 aylık bir tedaviden sonra ortalama miyom volümü  $42.85 \pm 23$  ml bulundu. Ortalama miyom volümünde %38.84 oranında bir azalma saptandı (Grafik 7). Bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

Tedavi bitiminde miyom nüveleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hastalardan 2'sinde birer miyom nüvesi olup, bunların kaybolduğu saptandı. Bir olguda 2 ve bir diğerinde 1 miyom nüvesi olup, bu nüvelerin % 69, %68.45, %49.4 oranlarında küçüldüğü görüldü. 4 miyom nüvesi olan hastada, nüvelerden 1'inin kaybolduğu, diğer bir tanesinin %43.8 oranında küçüldüğü ve daha büyük olan 2 miyom nüvesinin 3. ayın sonunda %20,7 ve %62,9 oranlarında küçülme göstermesine karşın 6 ayın sonunda tedavi öncesi volümlere ulaştığı görüldü. Bir hastada da miyom nüvesinde

%72 oranında küçülme olmasına karşın şiddetli kanamalar nedeni ile histerektomi uygulandı. Patolojik incelemede miyomda avaskülarizasyon ve kistik dejenerasyon görülmekle birlikte endometriumdaki östrojenik etki saptandı.

İnfertil olgulardan 1'sine tedavi bitiminde miyomektomi uygulandı. Miyom nüvesi avaskülarize ve sınırları belirli idi. 6 ay sonra hasta kontrole geldiğinde 3 aylık gebeliğin olduğu öğrenildi. Diğer bir olguya myomektomi, tedaviye cevap vermiyen bir olguya da histerektomi önerildiysede hastalar tarafından kabul edilmedi. Miyom nüveleri kaybolan 2 hasta da tedavi bitiminden sonra 6 ay geçmesine karşın myom nüvelerinin oluşmadığı ve kanamalarının normal miktarda ve düzenli olduğu öğrenildi. Tedavi sonrası menstruasyonun geri önmesi 34-49 gün aralığında görüldü.

**TARTIŞMA:** Uterus miyomlarının östrojen etkisi ile büyümesi GnRH analoglarının miyom tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmüştür.

GnRH analoglarının steroid üretiminde geçici bir stimülasyonu takiben supresyon yaptığı bildirilmiştir(8,9). Bu çalışmada tedavinin 4. ve 24. hastalarında sınırlı serum örneklerinde FSH, LH,  $E_2$  düzeylerinin artması, 14. gündeki örneklerde ise azalma olması ve supresyonun tedavi boyunca devam etmesi bu düşünceyi desteklemektedir. Olgularda 3. hafta civarında görülen vaginal kanamalar bu mekanizma ile oluşmuş endometriyum kirli kanamalarıdır.

Tedavinin 14. gününde serum FSH düzeylerinin iyice suprese olmasına karşın LH düzeylerinde en fazla supresyon 3. ayın sonunda saptanmıştır. 14. günde serum  $E_2$  düzeyleri tedavi öncesi değerlerden yüksek olmasına karşın, daha sonra şiddetli bir supresyona ortalama değerlerinin 1. ayın sonunda 21.97 pg/ml ve 6. ayın sonunda 17.2 pg/ml olduğu görülmüştür. Bu bulgular birçok çalışma verileri ile uyumluluk göstermektedir(2,8,10,11). Bununla birlikte serum FSH ve LH düzeylerinin suprese olmadığını ve bu hormonların moleküllerinde meydana gelen biyolojik değişimlerle serum  $E_2$  düzeylerinin düştüğünü söyleyenlerin düşüncelerini de desteklemektedir (12,13).

Bulgularımızda genelde 1. aydan sonra amenore oluşmuş olup, premenapozal devrede olan ve Hot Flushing yakınması olmayan 2 olgudan birinde 3,5 ay civarında 11 gün süren bir kanama ve diğerinde ilk 3 ay boyunca aralıklı oluşan profüz kanamalar gözlenmiştir. Bu hastaların hormon profiline bakıldığında tedavi öncesi serum FSH ve LH düzeylerinin yüksek olduğu (39 ve 22.75 mIU/ml), 2. haftada serum gonadotropinlerde supresyon olmasına karşın serum  $E_2$  düzeylerinde hala stimülasyonun devam ettiği görülmektedir. 1. ayın sonunda ise serumda FSH ve LH ile birlikte

E<sub>2</sub> de de bir supresyon olduğu halde 3. ayın sonunda bir olguda yeterli gonodotropin supresyonu saptanmış, bir diğerinde ise folliküler faz düzeylerinde gonodotropin seviyesi saptanmıştır. Ama her iki olguda da serum E<sub>2</sub> düzeyleri yüksek bulunmuştur (68 pg/ml ve 68 pg/ml). Bu hastalardaki hormon profilleri, amenore ve Hot Flushing olamaması hipofizin zaman zaman desensitizasyondan kaçtığını göstermektedir. Bu durum Hot Flushing ile serum E<sub>2</sub> düzeyleri arasında korelasyon olmadığını düşünenlere karşıt bir bulgudur(14). Heally ve arkadaşları(14) haftalık olarak serumda hormon saptamaları yaptıklarını ve bu nedenle E<sub>2</sub> sıçramalarını yakalayabildiklerini ve başka araştırmacıların bundan bahsetmediğini söylemişlerdir. Bu çalışmada ise premenapozal 2 olguda E<sub>2</sub> sıçramaları gösterilebilmiştir. Bu bulgular GnRH analoglarının menapozda yakın kadınlarda histerektomiye kolaylamadığını, fakat operasyon sırasında kanamayı azaltıcı bir tıbbi tedavi olduğuna inananların fikrini desteklemektedir(8,10,15,16,17) Friedman ve arkadaşlarının(16) GnRH analoglarının uygulamada aldığı kriterlerden biri de serum FSH düzeyinin 30 mIU/ml'nin altında olmasıdır. Bulgularımız onların düşüncesini desteklemekte, ama serum FSH sınırınının 20 mIU/ml olarak alınmasının belki de daha iyi olacağını düşündürmüştür.

Heally ve arkadaşları(14) çok iddialı olarak subkutan pompa sistemi ile kanda belirli ve sabit oranda Buserelin olmasını sağlamıştır. 3 aydan sonra amenorenin oluştuğunu ve miyomlarda etkin küçülmenin 5. ayda olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise miyomlarda küçülme daha hızlı görülmüş olup ortalama miyom volümünde 1.ayın sonunda %52, 1. ayın sonu ile 3. ayın sonu arasında %13.52, 4. aydan tedavi bitimine kadar da % 1.89 oranında azalmalar saptanmıştır. Bu bulgular Heally'nin(18) başka bir çalışması ile uyumluluk göstermektedir.

Maheux ve arkadaşları(10) GnRH analogları ile 3 aylık bir tedavinin yeterli olduğunu ve bunu miyomektomiye kolaylaştırmak için yaptıklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmada başlangıç volümleri 55, 96, 8,4, ve 48,4 ml olan 3 miyom nüvesi sırasıyla tedavinin 6., 1. ve 5. ayları sonunda kaybolmuşlardır. 3. ve 6. aylar arasında ortalama miyom nüvesinde azalma %2 gibi düşük bir oran gösteriyorsa da, 2 miyomun 3 aydan sonra tam olarak kaybolduğu görülmüştür. Diğer miyom nüvelerinde %19,4, %43,8, %68,5, %69 ve %72 gibi değişik oranlarda azalma görülmüş olup miyomlarda küçülme ile başlangıç volümleri arasında korelasyon saptanmamıştır. 2 miyom nüvesinde de 3. ayın sonunda %20.73 ve %62,9 oranlarında küçülme olmuşken 6. ayın sonunda tedavi öncesi volümlerine ulaştıkları görülmüştür. Ortalama miyom nüvesinde azalma literatürde %39-71 gibi değişik oranlarda bildirilmiş olup, bu çalışmada %38.84 oranında bulunmuştur. Daha kapsamlı yapılan yeni çalışmalarda bulunan oranlar bizim bulduğumuz oranla uygunluk göstermektedir(14,19).

Tedavi sonrası kanda HDL düzeyinde düşme görülmesi bu ilacın uzun süre kullanımı ile kardiovasküler sisteme zararlı olabileceğini düşündürmüştür. Kan hematokrit değerlerinde artma, hastalarda amenore olmasından kaynaklanmaktadır. Kanda sodyum, SGPT ve alkalin fosfataz düzeylerinin anlamlı yükselme göstermesi bazı araştırmacıların bulgularına paralellik göstermektedir(8,10). Hastalardan 3'ünde 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının artması, basit X-Ray filimleri ile minimal osteoporotik değişiklikleri saptayamayacağımızı göstermektedir.

Tedavi sırasında 3. ayın sonunda profüz kanamaları olan bir premenapozal hastaya histerektomi uygulanmıştır. Diğer premenapozal dönemdeki hastaya 6. ayın bitiminde 4 miyom nüvesinden birinin kaybolması, diğerinin küçülmesi, ama büyük cesamette olan 2 miyom nüvesinin tedavi öncesi volümlere erişmesi üzerine histerektomi önerilmiş, hasta tarafından kabul edilmemiştir. Bu hasta tedavi bitiminden 44 gün sonra profüz bir kanama geçirmiş olup, 4 miyom nüvesinin tekrar belirlendiği saptanmıştır. Bu kez operasyon teklifi hastanın kendisi tarafından getirilmiştir. Infertil olgularda miyomektomi önerilmiş, yalnızca bir tanesi kabul etmiştir. Miyomektomi sırasında kanamanın azaldığı ve operasyonun kolay yapıldığı dikkati çekmiş ve 6 ay sonraki kontrolde hastanın 3 aylık gebeliğinin olduğu öğrenilmiştir. Miyom nüveleri kaybolan 2 hastanın 6 ay sonraki kontrolünde miyomların yeniden oluşmadıkları ve yakınmalarının olmadığı saptanmış olup, bu olguların daha uzun süreli takibi düşünülmektedir.

Sonuç olarak premenapozal devrede başarı sağlanamamış olmasına karşın GnRH analoglarının infertil olgularda miyomu küçülterek miyomektomi sırasında tubal hasarı önleyebileceği ve miyomektomi ya da histerektomi düşünülen olgularda kanamayı azaltıcı ve operasyonu kolaylaştırıcı bir tedavi olacağı kanısındayız. Bu konuda yeni araştırmaların yapılması ile ilaca karşı görülen bireysel cevap farklılıklarının daha iyi anlaşılacağı ve GnRH analoglarının tedavi protokolünün en ideal düzeye getirileceğini ümit ediyoruz.

#### KAYNAKLAR

- 1.Dicker RC, Scally MJ, Greenspan JP, Layde PM, Ory HW, Maze JM, Smith JC: Hysterectomy among women of reproductive age. J. Am. Med. Assoc. 1982; 248: 327-327.
- 2.Filicori M, Hall DA, Loughlin JS, Rivier J, Vale W, Crowley, WF: A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: Pituitary desensitization by a luteinizing hormon releasing hormon analogs. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 147(6): 726-727.
- 3.Kistner RW (1979) The uterin corpus. In Kistner RW (ed): "Gynecology principles and practice, "Chicago: Year Book Medical Publishers, 1979; pp. 175-181.

4. Tomaya T, Fujimoto J, Okada H: Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyomata and myometrium. *Acta Obstet. Gynaecol Scand.* 1985; 64: 307-309.
5. Pollow K, Geilfuss J, Boquoi E, Pollow B: Estrogen and progesterone binding proteins in normal human myometrium and leiomyoma tissue. *J. Clin Biochem.* 1978; 16: 503-511.
6. Gold Zieher JW, Magueo M, Ricaud L: Induction of degenerative changes in uterine leiomyomas by high dose progestin therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1966; 96: 1078-1087.
7. Maheux R, Decherney A, Palar ML: A medical treatment for myomata uteri (Abstract): *Fertil Steril.* 1984; 42: 644.
8. Maheux R, Guilloteau C, Lemay A, Bastide A, Fazekas ATA: Luteinizing hormone releasing agonist and uterine leiomyoma: A pilot study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 152: 1034-1038.
9. Monroe SE, Blumenfeld Z, Adreyko J: Dose dependent inhibition of pituitary-ovarian function during administration of a gonadotropin releasing hormone agonistic analog (Nafarelin): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63: 1334-1341.
10. Maheux R, Lemay A, Marat P: Use of intranasal luteinizing hormone releasing agonist in uterine leiomyomata. *Fertil. Steril* 1987; 47(2): 229-233.
11. Maheux R, Guilloteau C, Lemay A, Bastide A, Fazekas ATA: Regression of leiomyomata uteri following hypoestrogenism induced by repetitive luteinizing hormone releasing hormone agonist treatment (Preliminary report) *Fertil Steril* 1984; 42(4): 644-646.
12. Evans RM, Duelle GC, Lindner J, Bradley V, Rabin D: A luteinizing hormone releasing hormone agonist decreases biological activity and modifies chromatographic behavior luteinizing hormone in man: *J. Clin. Invest.* 1984; 73: 262-264.
13. Meldrum DR, Tseo Z, Monroe SE, Braunstein GD, Sladek J, Lu JKH, Vale W, Rivier J, Judd HL, Chang RJ: Stimulation of LH fragments with reduced bioactivity following GnRH agonist administrations in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 58: 755-758.
14. Healy DL, Lawson SR, Abbott M, Baird DT, Fraser HM: Toward removing uterine fibroids without surgery. Subcutaneous infusion of luteinizing hormone releasing hormone agonist commencing in the luteal phase. *J. Clin. Endocrinol Metab:* 1986; 63(3): 619-625.

15. Kessel, B, Berga S, Liu J, Yen SSC: Treatment of the uterine fibroid with agonist analogs of gonadotropin releasing hormone. *Fertil Steril* 1988; 49(3): 538-541.
16. Friedman AJ, Fine C, Barbien RL, Schiff L, Doubilet PM: A randomized double blind trial of a gonadotropin releasing hormone agonist (Leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril*. 1988; 49(3): 404-409.
17. Mata W, Schaw RV, Nye H: Studies of the effect of an LHRH agonist (Buserelin) in patients with uterine leiomyomata (Abstract). 12 th World Congress on fertility and Sterility. 1986; 192.
18. Heally DL, Fraser HM, Lawson SL: Shrinkage of a uterine fibroid after subcutaneous infusion of a LHRH agonist. *British. Med. J.* 1984; 289: 1267-1268.
19. Mata WHM, Shaw RW, 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.



Olgu	Yaş	Parite	Yakınma	Myon Sayısı
1	36	Multipar	Menometroraji	Bir
2	25	Nulligravid	Menometroraji	Bir
3	36	Nulligravid	Primer infertilite	İki
4	47	Multipar	Menoraji+pelvik ağrı	Dört
5	38	Multipar	Menoraji	Bir
6	47	Multipar	Menoraji	Bir

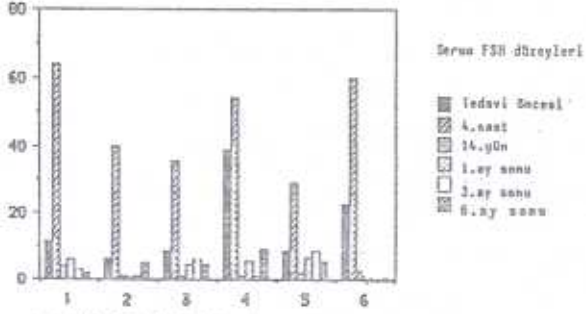
Tablo 1: Tedaviye alınan olguların özellikleri

Olgu	Kanama Paterni
1	14. günde 4 gün spotting şeklinde daha sonra amenore
2	" " " 3 gün " " " " "
3	15. ve 30. günlerde spotting kanama sonra amenore
4	24.gün 5 gün v.kanama, 40.gün 1 gün V.K., 3.5 ay spotting sonra amenore
5	15.gün spotting şeklinde 3 gün 45. " " 10 "
6	1.ayda 6 gün profuse kanama, 2.ayda 7 gün profuse kanama, 3. ayda 10 gün profuse kanama

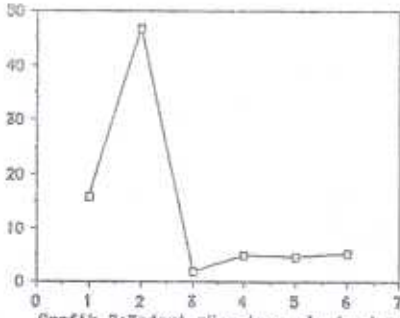
Tablo 2: Tedavi sırasında olguların gösterdikleri vajinal kanama paterni

Yan. Etkiler	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Sıcak Basması	+	+	-	+	+
Ağız Kuruluğu	+	-	-	+	+
Depresyon	+	-	-	-	-
Halsizlik	+	-	-	-	-
Kilo alması	+	-	-	-	-
Saç Dökülmesi	+	-	-	-	-
Baş Ağrısı	-	-	-	-	-
Terleme	-	-	-	+	-

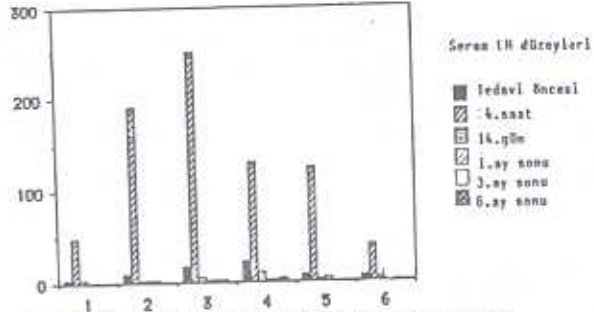
Tablo 3: Tedavi boyunca olgularda saptanan yan etkiler



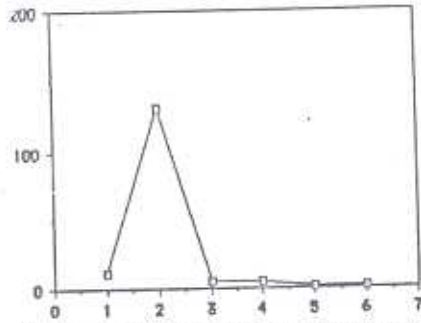
Grafik 1:Tedavi süresince olgularda haftanın kan FSH düzeyleri



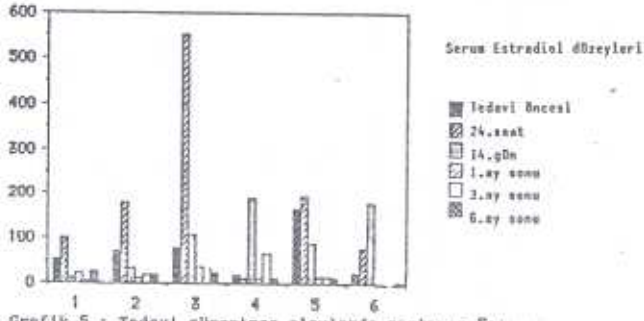
Grafik 2:Tedavi süresince olgularda haftanın ortalam kan FSH düzeyleri



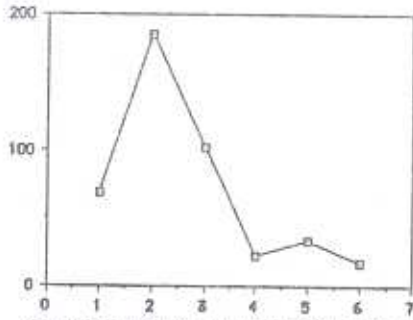
Grafik 3: Tedavi süresince olgularda haftanın kan LH düzeyleri



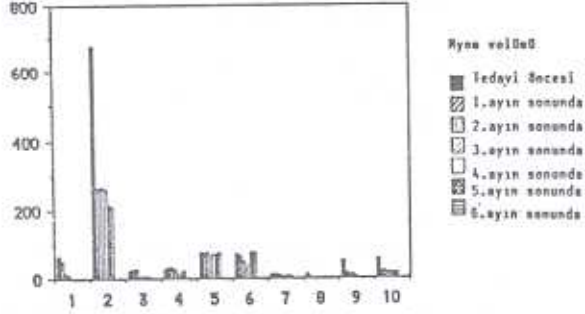
Grafik 4: Tedavi süresince olgularda haftanın ortalama kan LH düzeyleri



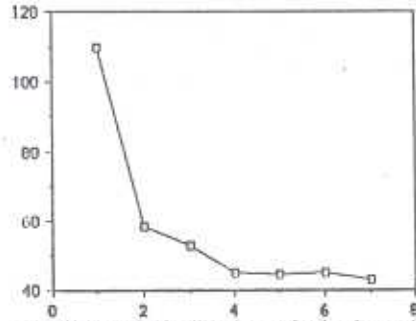
Grafik 5 : Tedavi süresince olgularda haftanın  $E_2$  kan düzeyleri.



Grafik 6: Tedavi süresince olgularda haftanın ortalama kan  $E_2$  düzeyleri.



Grafik 7: Tedavi süresince olgularda haftanın ortalama volümleri



Grafik 8: Tedavi süresince olgularda haftanın ortalama volümleri