

İleri Endometriosisli Olgularda Kombine (Cerrahi+Buserelin) Tedavi ile Hafif Endometriosisli Olgularda Buserelin Tedavisinin Endometriosis Skoruna Etkisi

EFFECT OF BUSERELIN THERAPY ON STAGER OR II AND SURGERY PLUS BUSERELIN THERAPY ON STAGE III OR IV ENDOMETRİOZİS SCARE.

Doç.Dr.M.Turan ÇETİN, Yard.Doç.Dr.Mehmet Ali VARDAR, Dr.S.Cansun DEMİR,
Yard.Doç.Dr.Cüneyt EVRÜKE, Yard.Doç.Dr.Yılma? ATAY Prof.Dr.İsmet KÖKER, Prof.Dr.Nihat ARIDOĞAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ADANA

ÖZET

Bu çalışmada laparoskopi ile endometriosis tanısı konulan 40 inlenil olgudan AFS'nin endometriosis sınıflamasına göre evre III ve IV olan 14 olguya konservatif cerrahi+postoperatif buserelin tedavisi; evre I ve II olan 26 olguya ise yalnızca buserelin verilmiştir. Bütün olgularda 200\ıxgr/gün subkutan enjeksiyon formunda buserelin, 6 ay süre ile verilmiş ve 6. ayın sonunda second look laparoskopi yapılmıştır. Orta ve ileri endometriosisli 14 olgunun total endometriosis skor ortalamasında kombine tedavi sonrası %51'lik bir düşme ($p<0.05$), minimal ve hafif endometriosisli 26 olgunun 6 aylık buserelin tedavisi sonrası ise total endometriosis skor ortalamasında %42'lik bir düşme ($p<0.05$) saptanmıştır. Bütün olgularda serum FSH ve LH değerleri 4. hafta sonunda erken folliküler faz düzeylerine, serum E2 değerleri ise menopozal düzeylere inmiştir. Her iki gruptada belirgin düzeylerde semptomatik düzelme görülmüştür. Sıcak basması, baş ağrısı, vaginal kuruluk, libido kaybı gibi yan etkilerin hepsi olgularca kolaylıkla tolere edilmiş ve hiçbir olguda tedavi yarıda kesilmem iştir.

Anahtar Kelimeler: Endometriosis, Buserelin

T Klin Jinekolo Obst 1993, 3:242-247

SUMMARY

Forty subjects with iaparoscopically verified endometriosis were endolled in this study. After the convervative surgery, postoperative buserelin was giwen in 14 cases with stage III ve IV endometriosis according to the AFS clasifiction. Buserelin was also offered in 26 cases with stage I or II endometriosis. Buserelin was given at a dosage of 200 \ıxgr/day subcutaneously for 6 months in all cases and at the end of the hormonal theray second look laparoscopy was performed. The decrease of mean total scores of endometriosis was 51%, in 14 cases with moderate or severe disease ($p<0.05$). Serum FSH and LH values decreased to the levels of early follicular phase in all cases at the end of forth week. Serum E2 values are lowered to menopausal levels after the first month of therapy. Alleviation of symptoms were significant in both two groups. Side-effects of buserelin i.e.hot flushes, headaches, vaginal dryness, decreased libido were well tolerated in all subjects and the therapy was not half-finished in any case.

Key Words: Endometriosis, Buserelin

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:242-247

Endometriosis olgularında tedavi seçimini yaparken gebelik isteği, infertilite süresi, hastalığın yaygınlığı, semptomların şiddeti gibi faktörleri gözönüne almak gerekir. Özellikle ileri evrelerdeki olgularda konservatif cerrahi en yaygın olarak kullanılan yöntemlerin başında

gelmektedir (1). Postoperatif kemoterapi uygulamasındaki esas amaç ise cerrahiden sonra kalan hastalığı eradike edebilmek veya cerrahi sırasında oluşabilecek yeni implantasyon odaklarını yok etmektir (2).

Erken evrelerdeki olgularda ise laparoskopik laser vaporizasyonu veya elektrokoterizasyona alternatif yöntem ovaryan aktivitenin farmakolojik supresyonudur (1). Bununla ilgili olarak bugün için 4 hormonal tedavi seçeneği mevcuttur: Danazol, progestinler, gestrinone ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri.

Geliş Tarihi: 21.9.1992

Kabul Tarihi: 7.4.1993

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Turan ÇETİN,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,
ADANA

Sentetik GnRH agonisti olan buserelinin sürekli verilmesi sonucu hipofizer gonadotropik hücrelerin desensitizasyonuna bağlı, reversible hipoestrogenizme yol açan hipogonadotropik hipogonadizm oluşur (3). Bu tedavi yönteminin endometrioziste yararlı olduğunu gösteren çeşitli yayınlar vardır (3-7).

Bu çalışmada AFS'nin (American Fertily Society) endometriosis sınıflamasına (8) göre evre III ve IV'e giren ağır endometriosis olgularında konservatif cerrahi+GnRH analogu buserelin tedavisi ile evre I ve II'ye giren hafif endometriosis olgularında buserelinin, endometriozis skoruna ve hastalık semptomlarına etkisi incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya laparoskopi ile endometriosis tanısı konan 40 infertil hasta alınmıştır. Olguların hepsine, laparoskopi öncesi tam klinik muayene, spermiogram, hormonal profil, bazal vücut ısısı, postkoital test, histerosalpingografi'de dahil olmak üzere tam bir infertilite araştırması yapılmıştır. Diagnostik laparoskopi bütün olgularda erken luteal dönemde yapılmış ve laparoskopi sırasında AFS'nin endometriosis sınıflamasına göre evre II ve IV tanısı konan 14 olguya, aynı seansta cerrahi tedavi uygulanmıştır. Bunlardan 10'una laparoskopik cerrahi uygulanmış, 7 olguda endometriosis odakların elektrokoter ile koterizasyonu ve adhezyolisis, 1 olguda ovaryan endometriomaların drenajı, peritoneal endometriosis odaklarının elektrokoter ile koterizasyonu ve adhezyolisis, 2 olguda ise ovaryan endometriomaların enükleasyonu, adhezyolisis yapılmıştır. Kalan 4 olguda diagnostik laparoskopiden sonra aynı seansta laparotomiye geçilmiş ve mikrocerrahi teknik ile 3 olguda ovaryan endometriosis kistlerinin enükleasyonu, adhezyolisis, endometriosis odakların elektrokoter ile koterizasyonu yapılmış, 1 olguda ise ovaryan endometriomanın enükleasyonu sırasında makroskobik olarak fonksiyon görececek bir over dokusu kalmaması üzerine overiektomi, adhezyolisis yapılmıştır.

Diagnostik laparoskopi sırasında AFS sınıflamasına göre evre I ve II endometriosis tanısı konan 26 olguya ve cerrahi tedavi yapılan 14 olguya girişimden sonraki ilk siklusun 3. gününde subkutan, 200 ugr/gün GnRh analogu buserelin (Suprefact, Hoechst) günde

Tablo 1. Olguların Klinik Verileri

	Cerrahi+Buserelin	Buserelin
Hasta Sayısı	14	26
Yaş (Yıl)	28.4±4.3	30.7±3.7
Infertilite Süresi (Yıl)	4.3±3.7	3.6±2.8
Hastalığın Evresi		
I	-	4
II	-	22
III	4	-
IV	10	-

tek doz olarak başlanmıştır. Buserelin olgulara koldan uygulanmış ve ilk doz hastane koşullarında yapıldıktan sonra diğer dozlar hastaların kendileri tarafından uygulanmıştır. Tedaviye tüm olgularda 6 ay devam edilmiş ve 6. ayın sonunda, son dozun verilmesinden sonraki hafta içinde tüm olgulara second look laparoskopi yapılarak endometriosis skoru yeniden belirlenmiştir.

Buserelin tedavisine başlanmadan önce tüm olgularda tam bir fizik muayene yapıldıktan sonra tam kan sayımı, idrar analizi, T3.T4, kortizol, prolaktini içeren laboratuvar araştırması yapılmış ve her olguda tedavi öncesi serum FSH, LH, E2 değerleri saptanmıştır. Medikal tedavinin etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmek amacıyla olgular ayda bir kontrole çağrılarak takip edilmiş ve her kontrolde serum E2, FSH, LH değerleri araştırılmıştır. Olguların semptomlarındaki değişiklikler ve oluşabilecek yan etkiler her kontrolde tek tek sorularak kaydedilmiş ve iki ayda bir serum T3, T4, kortizol, prolaktin değerlerine bakılmıştır.

Serum E2, LH.FSH değerleri spesifik radioimmunoassay (RIA) ile değerlendirilmiştir.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası, endometriosis evrelerindeki değişikliklerin istatistiksel değerlendirmesine (Tablo 2) ve tedavi öncesi ile sonrası endometriosis skorlarındaki değişikliklerin istatistiksel değerlendirmesinde (Tablo 3) Wilcoxon signed rank test kullanıldı. Olgulardaki semptomatik değişikliklerin istatistiksel değerlendirmesinde ise McNemar testi kullanıldı (Tablo 4).

Tablo 2. 40 Olgunun, tedavi öncesi ve kombine ya da buserelin tedavisi sonundaki endometriosis evreleri

Başlangıç	Total	Tedavi								Sonuç	
		0		I		II		III		IV	
Evre	no	no	%	no	%	no	%	no	%	no	%
I	4	1		3						-	
II	22	5	23	6	34.6	9	34.6	2	7.6	-	
Total	26	6	23	9	34.6	9	34.6	2	7.6		
III	4	-		1		2		1		-	
IV	10	-		1		3		-		6	
Total	14	-		2	14.7	5	35.7	1	7.1	6	42.8

Tablo 3. AFS'ye göre 40 olgunun tedavi öncesi ve tedavi sonu endometriosis skorlaması

Total skor	Cerrahi + Buserelin	Buserelin
Başlangıç	56.4±18.3	12.6±4.2
Tedavi sonu	27.6±8.6	7.3±2.4
Azalma (%)	51	42
p-değeri	<0.05	<0.05

SONUÇLAR

Tablo 1'de çalışma kapsamına alınan 40 olgunun klinik özellikleri görülmektedir.

Kombine tedavi uygulanan 14 olgunun yaşları 24 ile 45 arasında değişmekte olup ortalama (\pm Standard error (SEJ) yaş 28.4±4.3'tür. Yalnız buserelin verilen 26 olgunun yaş dağılımı ise 22 ile 38 arasında değişmekte olup ortalama (+ SE) 30.7+ 2.7'dir. Total 40 olgunun 28'i primer infertil, 12'si sekonder infertil olup Infertilite süresi birinci grupta (ortalama+SE) 4.3+3.7 yıl, ikinci grupta 3.6±2.8 yıldır. Kombine tedavi verilen 14 olgunun 4'ü AFS sınıflamasına göre evre III, 10 tanesi ise evre IV endometriosis tanısı almıştır. Yalnız buserelin verilen 26 olgunun ise 4'ü evre I, 22'si evre II'dir.

Tablo 2'de olguların tedavi öncesi ve sonrası endometriosis evreleri görülmektedir. AFS sınıflamasına göre evre I ve II endometriosisli 26 olgunun 6 aylık buserelin tedavisinden sonra 6'sında (%23) endometriosis odakları tamamen kaybolmuş, 9'unda (%34.6) evre I, minimal endometriosis saptanmıştır. Bu 9 olgunun 6'sında yalnızca az sayıda, iğne ucu şeklinde, inaktif lezyon olarak değerlendirilen, kahverengi noktalar izlenmiş ve önceki odakların çoğunun yerinde küçük skarifikasyonlara rastlanmıştır. Yine 9 olgu'da (%34.6) evre II, hafif endometriosis saptanmış, bu olguların endometriotik odaklarında ve adhezyonlarında önemli bir değişiklik bulunamamıştır. 2 olguda ise (%7.6) endometriosis odaklarında ve adhezyonlarda artma saptanarak tedavi sonrası evre III tanısı konmuştur. Sonuçta olguların %46.1'inde endometriosis evresinde düşüş tesbit edilmiştir (p<0.05).

Evre III ve IV endometriosis saptanarak laparoskopik cerrahi/mikrocerrahi yapıldıktan sonra buserelin verilen 14 olgunun tedavi sonrası değerlendirmesinde2

olguda (%14.2) minimal adhezyonlarla evre I saptanmış, 5 olguda (%35.7) evre II endometriosis izlenmiş, 1 olguda (%7.1) evre III, 6 olguda ise (%42.8) evre IV tanısı konmuştur. Bu grupta tedavi sonrası olguların %50'sinde endometriosis evresinde düşüş saptanmıştır (p<0.05).

Tablo 3'te olguların AFS'ye göre total skor ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri görülmektedir. 14 olguluk evre III ve IV endometriosis grubunda kombine tedavi sonrası total skorda %51'lik bir düşüş kaydedilmiştir. Bu grupta tedavi öncesi total skor ortalaması 56.4+18.3, tedavi sonrası ise 27.6±8.6 dır (p<0.05). Bu grupta endometriosis skorunda %25'in üzerinde gerileme olan olgu oranı %55'tir. Evre I ve II endometriosis grubunda tedavi öncesi total skor ortalaması 12.6±4.6, tedavi sonrası ise 7.3+2.4'tür. Bu olgularda 6 aylık buserelin tedavisi sonucu endometriosis skorundaki ortalama azalma %42'dir (p<0.05). Bu grupta total endometriosis skorunda %25'ten fazla gerileme olan olgu oranı %60'tır.

Tüm olgularda buserelin tedavisi sırasındaki serum E2, LH, FSH değişimleri şekil 1,2,3'de gösterilmiştir.

Serum LH düzeyleri 4 haftalık tedaviden sonra erken ve midfolliküler fazdaki değerlere inmiştir. Serum FSH düzeyleride 1. ayın sonunda erken folliküler fazdaki değerlere inmiş ve her iki hormonun değerleri tedavi boyunca düşük düzeylerde kalmıştır. Serum estradiol değerleri ortalaması 1 aylık tedavi sonunda 40.67+13.6 pg/ml olarak saptanmış ve bundan sonra dahada düşerek tedavi boyunca menopozal sınırlarda kalmıştır. Olguların bir kısmında ilk 4 hafta içinde hafif veya orta derecede uterin kanama gözlenmiş ancak 1. aydan sonra 30 olguda amenore gelişmiştir. 2 olgu her ay adet görmüş, 8 olguda ise zaman zaman hafif kanama ve lekelenmeler izlenmiştir.

Kombine ve medikal tedavi gruplarındaki semptomatik düzelme oranları Tablo 4'te görülmektedir. Cerrahi+Buserelin tedavisi yapılan 14 olguda tedavi sonrası pelvik ağrıdaki azalma %66.6 (p<0.05), dyspareunia'daki azalma %75 (p<0.05), dysmenorrhea'de ki azalma %57.1 (p<0.05), pelvik hassasiyetteki azalma %80 (p<0.050 oranındadır).

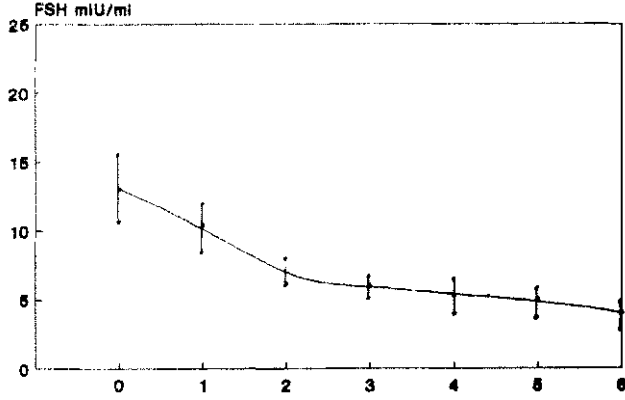
Hafif endometriosis olgularında 6 aylık buserelin tedavisi sonucu pelvik ağrı %45.4 (p<0.05), dyspareu-

Tablo 4. Olgulardaki semptomatik düzelme

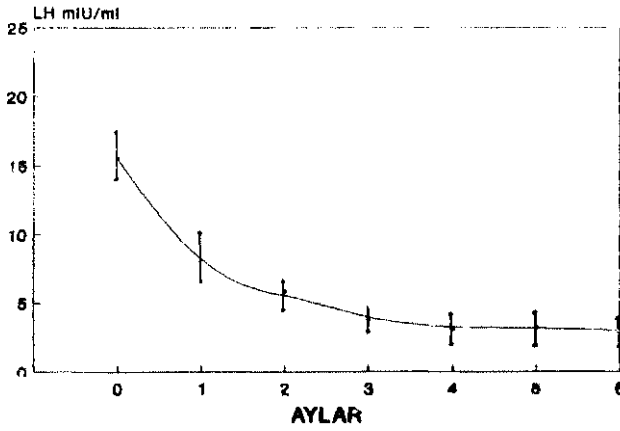
Semptomlar	Cerrahi + Buserelin				Buserelin			
	no	no	%	p değeri	no	no	%	p değeri
Pelvik ağrı	12	4	66.6	<0.05	11	6	45.4	0.05
Dyspareunia	8	2	75	<0.05	6	3	50	<0.05
Dysmenorrhea	14	6	57.1	<0.05	20	8	60	<0.05
Pelvik hassasiyet	5	1	80	<0.05	4	1	75	<0.05

nia %50 ($p<0.05$), dysmenorrhea %60 ($p<0.05$), pelvik hassasiyet %75 ($p<0.05$) oranında azalmıştır.

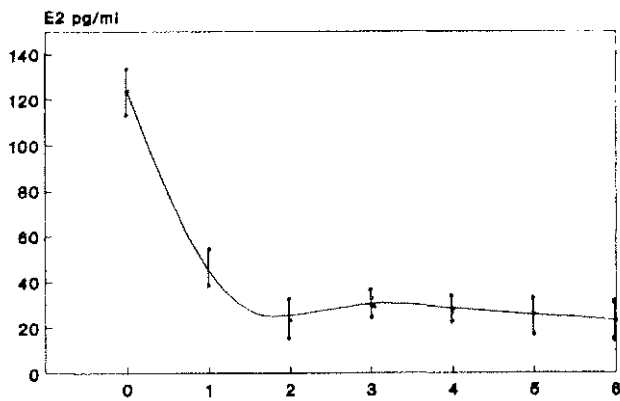
Tablo 5'te 40 olguda buserelin tedavisi sırasında oluşan yan etki oranı izlenmektedir. En sık görülen ve



Şekil 1. Buserelin tedavisi sırasında ortalama serum FSH değerleri (ortalama \pm SD)



Şekil 2. Buserelin tedavisi sırasında ortalama serum LH değerleri (ortalama \pm SD)



Şekil 3. Buserelin tedavisi sırasında ortalama serum estradiol değerleri (ortalama \pm SD)

Tablo 5. Buserelinle endometriosis tedavisi sırasında oluşan yan etkiler

	No	%
Sıcak basması	36	90
Vajinal kuruluk	12	30
Başağrsı	14	35
Libido kaybı	6	15

beklenen semptom sıcak basmasıdır ve %90 oranında gözlenmiştir. Olguların %35'inde başağrsı, %30'unda vaginal kuruluk %15'inde libido kaybı oluşan en belli başlı semptomlardır.

40 olgunun hiçbirisinde yapılan kan sayımı, İdrar tetkiki, serum T3.T4, prolaktin, kortizol değerlerinde 6 aylık buserelin tedavisi boyunca bir değişiklik saptanmamıştır.

TARTIŞMA

İleri evre endometriosisli infertil olgularda gelişen yoğun adhezyonlar, endometriomalar ve reproduktif anatominin bozulması nedeniyle bu olgularda laparoskopi veya mikrocerrahi ile konservatif yaklaşım ilk seçenektir (9). Danazol yada GnRH analoglarının preoperatif olarak tedaviye ilave edilmesi ile adhezyonların yoğunluğunun azalması, endometriyal implantların gerilemesi ve endometriomaların küçülmesi sonucu olgular cerrahiye daha uygun hale gelmekte ve konservatif cerrahinin başarı oranı artmaktadır (10).

Postoperatif medikal tedaviden beklenen, cerrahi ile tam olarak çıkarılamayan lezyonlarda tedaviyi tamamlamak veya tüm gözle görülen implantların temizlenmesinden sonra kalabilecek mikroskobik odakların tedavisini sağlamak yanında operasyon sırasında hücrelerin dökülmesi ile oluşabilecek yeni implantasyonları eradike edebilmektedir (11). Bu konuda hernekadar literatürde prospektif, kontrollü ve geniş kapsamlı bir çalışma yoksada yapılan bir araştırmada ileri endometriosisli olgularda postoperatif danazol ile endometriosis skorundaki gerilemenin yalnız cerrahiye göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (12). Evre III ve IV endometriosisli, 178 olguluk bir seride preoperatif 6 ay danazol verilerek olguların %30'unda AFS skorunda %25'in üzerinde gerileme elde edilmiştir. Aynı regresyon subkutan buserelin ile %73 olguda saptanmış (13). Çalışmamızda konservatif cerrahi+postop, buserelinin 6 aylık tedavisinden sonra total endometriosis skorunda %25'in üzerinde düşüş olan hasta oranı %55'tir. Total endometriosis skorundaki düşüş oranı ise %51'dir. Hernekadar ileri evredeki olgularda, postoperatif erken dönemin fertilité yönünden en elverişli dönem olduğuda düşünülerek daha çok preoperatif medikal tedavi öneriliyorsa hormonal tedavinin zamanlaması açısından hastanın yaşı, infertilité süresi gibi faktörlerinde gözönüne alına-

rak tedavinin hastanın klinik verilerine göre planlanması gerektiğine inanıyoruz.

Evre I, II endometrioziste bugün en yaygın olarak kullanılan medikal tedavi ajanları danazol ve GnRH analoglarıdır. Yapılan çalışmalar hastalığı tedavi edici etki yönünden bu iki metod arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (11, 14-16). Danazole oranla GnRH agonistleri ovaryan fonksiyonu suprese etmekte daha başarılıdır. Ancak androjenik ve immünosupresif etkilerinin olmaması nedeniyle endometriozis tedavisinde danazole göre etkinliklerinin daha düşük olabileceği düşüncesi henüz yanıt bulmamıştır (17). Yapılan yeni bir çalışmada hafif endometriozis olgularında total skordaki azalma danazolle %64, buserelinle %67 olarak yayınlanmıştır (5). Çalışmamızda bu değer %42'dir. Endometriyal implantlardaki düzelme ile adhezyonlardaki azalma ayrı ayrı değerlendirildiğinde sonuçlar değişmektedir. Yalnız implantlar sözkonusu olduğunda skordaki düşüş %70'leri bulurken, adhezyonlar için aynı oran %30'larda kalmaktadır. Rapor edilen total skordaki azalma ise %40-50 arasındadır (4,18).

Buserelin subkutan, intranasal, subkutan implant, mikro kapsül formlarında uygulanabilir. Günde 3 kez 400 ugr intranasal formu ile 200 ugr/gün subkutan uygulama arasında oluşturulan hipoestrogenemi, semptomatik ve laparoskopik düzelme ve yan etkiler yönlerinden herhangi bir fark gösterilememiştir (4). Ancak daha yeni bir form olan subkutan implant şeklinde verildiğinde diğer formlara göre gerek serum *Ej* düzeyinin menapozal değerleri indirilmesi gerekse endometriozisin iyileşmesine olan etkinlik açılarından daha etkili olduğuna ilişkin çalışmalar varsada (7) kesin bir yorum için henüz erkendir.

Yapılan çalışmalarda bir diğer GnRH agonisti olan nafarelinin (500 ugr/12 saat) intranasal uygulaması ve histerelinin (100 ugr/gün) subkutan uygulaması ile endometriozis tedavisi bildirilmiştir (19,20). Çalışmamızda kullandığımız buserelinin 200 ugr/gün subkutan uygulaması sonucunda elde edilen sonuçlarla diğer formlardaki başarı arasında önemli bir fark bulunmamaktadır.

Endometrioziste tedavinin etkinlik kriterlerinden biride semptomatik düzelmedir. Öyleki yalnızca semptomlar ve serum hormon düzeylerini takip ederek, second look laparoskopiyeye gerek duymadan, verilen hormonal tedavinin etkinliği konusunda yorum yapan yazarlar vardır (6). Yapılan bir çalışmada evre I ve II endometriozisli olgularda 6 aylık buserelin tedavisi sonucu dismenorede %58.6, disparyuniada %77.2, pelvik ağrıda %58.3 oranlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir (3). Bizde bu tip olgularda buserelinle, anlamlı düzeylerde semptomatik düzelme elde ettik. Literatüre bakıldığında danazol ile buserelin arasında semptomatik iyileşme yönünden anlamlı bir fark görülmemektedir (5,11). Ancak tedavi sonrası olguların takibinde 12 ay içinde dysmenorrhea'de olguların %40'ında, pelvik ağrı ve disparyuniada ise olguların %20'sinde semptomların tekrarlanması sözkonusudur (3,5).

Buserelin tedavisi süresince görülen yan etkiler hastalar tarafından iyi tolere edilebilmekte ve tedavi sonrası tamamen kaybolmaktadır. Yan etkilerin başlıcaları arasında hipoestrogenizme bağlı sıcak basmaları, vaginal kuruluk, libido kaybı bulunmaktadır. GnRH analoglarının farklı tipleri arasında, görülen yan etki sıklığı yönünden anlamlı bir fark yoktur (11,21).

Danazolede ise androjenik ve anabolik özelliklerine bağlı olarak kilo alma, ödem, myalji, akne, hirsutismus gibi yan etkiler ön plana çıkmaktadır. Sıcak basmalarının danazolede görülme oranı %70 civarındadır. Bunun yanında asıl önemlisi büyük oranda karaciğerde artma, lipit metabolizmasına yaptığı olumsuz etkilerle HDL, trigliserid, kolesteralde azalma, LDL'de artma danazolede görülen yan etkiler arasındadır (11). Bu yan etkiler özellikle tedavinin tekrarlanması gereken olgularda ciddi olarak düşünülmektedir.

GnRH analoglarında danazole göre daha sık görülen başlıca yan etki sıcak basmalarıdır ki bu da sıklıkla hastalar tarafından kolay tolere edilebilmektedir. GnRH analoglarında ovaryan supresyona bağlı görülen kemik metabolizması üzerindeki negatif etki reversibledir ve tedavinin kesilmesinden sonraki 4-6 ay içinde tamamen düzelmektedir (7).

Sonuç olarak bir GnRH analogu olan buserelin hem ileri evrelerdeki endometriozis olgularında cerrahiye kombine olarak hemde hafif olgularda hormonal tedavide etkili, kolay tolere edilebilir ve hem laparoskopik bulgular hemde klinik yönden endometriozisi önemli ölçüde geriletken bir ajandır.

KAYNAKLAR

1. Fedele L, Parazzini F, Radici E, et al. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1345-50.
2. Thomas EJ. Combining medical and surgical treatment for endometriosis: The best of worlds? *Br J Obstet Gynecol* 1992;99(suppl 7):5-8.
3. Frassen AMHW, Kauer FM, Chadha DR, et al. endometriosis: treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist buserelin. *Fertil Steril* 1989; 51:401-408.
4. Lemay A, Maheux R, Huot C, et al. Efficacy of intranasal or subcutaneous luteinising hormone-releasing hormone agonist inhibition of ovarian function in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:233-36.
5. Fedele L, Bianchi S, Arcaini L, et al. Buserelin versus danazol in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:871-76.
6. Fraser HM, Sandow J, Cowen GM, et al. Long-term suppression of ovarian function by a luteinising-hormone releasing hormone agonist implant in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53:61-68.

7. Donnez J, Nisolle-Pochet M, Clerckx-Broun F. et al. Administration of nasal Buserelin as compared with subcutaneous buserelin implant for endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 52:27-30.
8. American Fertility Society. Revised american Fertility society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43:351-52.
9. Wilson EA. Surgical therapy for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31 (4):857-65.
10. Buttram VC Jr. Use of danazol in conservative surgery. *J Reprod Med* 1990; 35(1):82-86.
11. Henzl MR. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists in the management of endometriosis: A review. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31 (4):840-56.
12. Brosens IA, Verleyen A, Cornillie F. The morphologic effect of short term medical therapy of endometriosis. *Am Ö Obstet Gynecol* 1987; 157:1215-21.
13. Nisolle F, Clerckx F, Casanas-Rous F, et al. Traitement de l'utilisation pre-operatoire du danazol, de la gestrinone et de la busereline (spray nasal et implant). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19:759-63.
14. Henzl MR, Corson S, Moghissi K, et al. Administration of nasal nafarelin versus oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *New Engl Med J* 1988; 318:485-90.
15. Henzl MR, Corson SL, Moghissi K. Intranasal nafarelin, a GnRH agonist, for endometriosis: evaluation of pre- and post- treatment laparoscopes in 168 patients [Abstract]. In: Soon TE, Ratnam SS, Min LS, eds. 12th World congress on fertility and sterility, Handbook of abstracts, vol 2. Singapore: Obstetrical and Gynecological Society of Singapore, 1986:477.
16. Corson SL, Moghissi K, Buttram V, et al. Evaluation of the gonadotropin releasing hormone agonist nafarelin versus danazol for treatment of endometriosis [Abstract], Abstracts of current clinical and basic investigations, American College of Obstetrics and Gynecology 1987; 18.
17. Dmowski WP. Danazol-induced pseudomenopause in the management of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31(4):829-839.
18. Rock JA. Endometriosis. Overview and future directions. *J Reprod Med* 1990; 35(1):76-81.
19. Schriock E, Monroe SA, Henzl M, et al. Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin releasing hormone (nafarelin). *Fertil Steril* 1985; 44:583-8.
20. Steingold KA, Cedars M, Lu JKH, et al. Treatment of endometriosis with a long acting gonadotropin releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 1987; 69:403-7.
21. Henzl MR, Kwei L. Efficacy and safety of nafarelin in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:570-574.