

# Endometriozis Tedavisinde Kullanılan Gonadotropin Releasing Hormon Analogunun (Decapeptyl) Tek Başına ve Tibolon ile Birlikte Kullanımının Kemik Mineral Dansitesine Etkilerinin Karşılaştırılması

## COMPARISON OF GONADOTROPIN RELEASING HORMONE AGONIST TRIPTORELIN ALONE VERSUS TRIPTORELIN COMBINED WITH TIBOLONE ADD-BACK THERAPY IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

M. Bülent TIRAŞ\*, Öznur GÖKÇE\*, Onur KARABACAK\*, Işıl MARAL\*\*, Mülazım YILDIRIM\*

\* Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\* Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Endometriozis tedavisinde GnRH analoglarının tek başına veya tibolon ile kombine kullanımının kemik mineral dansitesine (KMD) ve hipoöstrojenik semptomlara olan etkisini tespit etmek.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Beşevler, Ankara.

**Materyal-Metot:** Çalışmaya toplam 34 endometriozisli hasta dahil edildi. Triptorelin ve livial verilen 20 hasta Grup I'i, sadece triptorelin verilen 14 hasta ise grup II'yi oluşturdu. Gruplar, lumbal ve femur boynu kemik mineral dansiteleri, kemik metabolizmasını gösteren biokimyasal belirteçler, endokrinolojik değişiklikler ve vazomotor semptomlar bakımından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tedavi sonunda Grup I'de kemik mineral dansitesinde tedavi öncesine kıyasla farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Grup II'de ise tedavi öncesine kıyasla tedavi sonunda hem lumbal vertebral hem de femur boynu kemik mineral dansitesinde azalma bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup I'de serum kalsitonin ve parathormon seviyelerinde tedavi sonrası azalma bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup II'de serum kalsiyum, osteokalsin ve idrar ca/cr oranında artış bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Her iki grupta da serum östradiol düzeyleri tedavi sonrası azalmıştır ( $p<0.05$ ). Grup I'deki hastaların sadece %20'sinde, grup II'de ise %85.7'de vazomotor semptomlara rastlanmıştır.

**Sonuç:** Endometriozis tedavisinde GnRH analogu ile birlikte tibolon kullanılarak kemik mineral dansitesindeki kayıp ve vazomotor semptomlar önlenir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometriozis, Osteoporozis, Gonadotropin Releasing Hormon Analogu

T Klin Jinekolo Obst 2000, 10:260-265

**Geliş Tarihi:** 24.01.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.M. Bülent TIRAŞ  
Çiçekdağı sokak 12/2  
G.O.P. 06700 ANKARA

### Summary

**Objective:** To determine the effects of GnRH agonist alone or GnRH agonist plus tibolone use on bone mineral density (BMD) values in endometriosis treatment.

**Institution:** Gazi University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara.

**Material and method:** Thirty-four patients with endometriosis were enrolled in to this study. First group were included 20 patients who were taken triptorelin plus tibolone treatment. Second group were included 14 patients who were given only triptorelin treatment.

Bone mineral density of lumbar spine and femoral neck, biochemical markers which show to bone metabolism, endocrinological changes and vasomotor symptoms in these groups were compared.

**Findings:** Lumbar spine and femoral neck bone mineral density decreased in group II ( $p<0.05$ ) but not in group I ( $p>0.05$ ). Serum calcitonin and parathormone levels decreased in the group I ( $p<0.05$ ). Serum calcium, osteocalcin and ratio of Ca/cr in urine increased in the group II ( $p<0.05$ ). Serum estradiol level decreased both groups ( $p<0.05$ ). Vasomotor symptoms occurred %20 percent of patients in the group I and %85.7 percent of patient in the group II.

**Conclusion:** Decrease in bone mineral density and vasomotor symptoms might be prevented by adding tibolone to triptorelin in patients with endometriosis.

**Key Words:** Endometriosis, Osteoporosis, Gonadotropin Releasing Hormone Agonist

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10:260-265

Gonadotropin releasing hormon analogları (GnRH-a), oluşturdukları hipogonadotropik ve hipoöstrojenik etki nedeniyle myoma uteri ve endometriozis gibi estrojene bağımlı hastalıkların te-

davisinde kullanılabilir (1-4). Son on yıl içinde GnRH analoglarının kullanımı giderek artmıştır. GnRH analogları, over fonksiyonlarını geçici olarak baskılayarak, estrogen seviyelerini menopozal seviyelere indirirler. Bu nedenle GnRH analogları ile tedavi edilen hastalarda, ateş basması, terleme gibi vazomotor semptomlar ve kemik mineral dansitesinde (KMD) kayıp izlenir. GnRH analoglarına hormon replasman tedavilerinin (HRT) eklenmesiyle oluşan 'add-back' tedaviler ise bu olumsuz etkileri önlemeye yöneliktir (1,5,6).

Bu çalışmada GnRH analogu olarak Triptoreline acetate ve add-back tedavi amacıyla Tibolone kullanılmıştır. D-Trp-LH-RH (triptorelin acetate) yavaş salınımlı mikrokapsüller halinde bulunan, dört haftada bir intramusküler olarak uygulanan on aminoasitli bir GnRH analogudur (7). İlk olarak, hipogonadotropik etkinliği, Zorn ve ark. tarafından sekiz endometriozisli hasta ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (8). Tibolone, estrogenik, progestogenik ve zayıf androjenik etkinliğe sahip sentetik bir bileşiktir.

Endometriozis nedeniyle triptorelin verilen hastalar, triptorelin ve tibolonun birlikte verildiği hastalarla; KMD, kemik metabolizmasını gösteren biyokimya değerleri, endokrin parametreler ve vazomotor semptomlar açısından altı aylık tedavi neticesinde karşılaştırıldılar. Amacımız, GnRH analogu verilen hastalarda tedaviye eklenen tibolonun kemik mineral kaybı ve vazomotor semptomlara karşı etkinliğini tespit etmektir.

### Materyel ve Metod

Çalışmaya endometriozisli 34 kadın dahil edildi. Endometriozis tanısı tüm hastalarda laparoskopik olarak kondu ve AFS skorlaması yapıldı. Tüm hastalar reproduktif dönemde idiler. Hastalarda tedavi öncesi yapılan araştırmalar sonucu verilen tedaviye kontrendikasyon oluşturacak veya kemik yapım-yıkımını etkileyecek renal, metabolik ve malign bir hastalık olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca hastaların kemik metabolizmasını etkileyecek bir ilaç kullanmadığı da tespit edildi.

Hastalar laparoskopi tarihlerine göre gruplara ayrıldılar. Laparoskopi ile endometriozis tanısı konulan ilk yirmi hastaya triptorelin acetate (Decapeptyl CR 3.75; Ferring, Malmö, İsveç; Erkim ilaç sanayi, İstanbul) ve tibolone (Livial;

Organon, Oss, Hollanda; Organon, İstanbul) kullanıldı. Sonraki 14 hastaya ise sadece Triptorelin verildi. Decapeptyl ve livial verilen hastalar grup I, sadece Decapeptyl verilen hastalar grup II olarak belirlendi. Decapeptyl enjeksiyonlarına , en geç laparoskopiyi takiben ilk bir hafta içinde başlandı ve dört haftada bir intramusküler olarak uygulandı. Her bir enjeksiyon otuz gün boyunca günde 100 mgr'lık serum düzeyi sağlayan mikrokapsül formunda, 3.75 mg triptorelin acetate içermekte idi. Grup I'de hastalara agoniste ilave olarak 2.5 mg/gün dozunda tibolone verildi. Tedavi altı ay süreyle devam etmiştir.

Hastaların femur boynu ve lumbal vertebra (L2-L4) kemik mineral dansiteleri DEXA (Dual enerji X-Ray absorpsimetri) ile tedavi öncesi ve sonrası belirlendi.

Kemik metabolizması serum alkalen fosfataz, paratiroid hormon (PTH), kalsiyum, osteokalsin, kalsitonin ve idrar kalsiyum/ kreatinin oranı ile belirlendi. Hastalardan tedavi öncesi ve tedavi bitiminde örnekler alındı.

Endokrinolojik değişiklikleri belirlemek için serum total estradiol seviyeleri ilk enjeksiyondan önceki folliküler fazda ve son enjeksiyondan sonra ölçüldü.

Hastalara, günlük ateş basması ve terleme atağı sayılarını kaydetmeleri için bir form hazırlanarak verildi.

İstatistiksel analiz: Her bir grubun kendi içindeki veriler (bağımlı veriler) Wilcoxon's signed rank test ile test edildi. İki grup arasındaki farklılıklar (bağımsız veriler) Mann-Whitney U testi ile test edildi. Tanımlayıcı bulgular için mean, standart sapma (SD) hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 7.5 programında yapıldı.

### Bulgular

Çalışmaya katılan 34 hastadan triptorelin ve tibolon verilen grup I'de 20 hasta, sadece triptorelin verilen grup II'de ise 14 hasta altı aylık tedaviyi tamamladı. Her iki gruba ait hastaların yaşları ve vücut kitle indeksleri (BMI) arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Grupların yaş ve vücut kitle indeksleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Grupların yaş ve vücut kitle indeksleri (BMI)

	Grup-I(mean±SD) (decapeptyl+livial)	Grup-II(mean±SD) (decapeptyl)	P
Yaş(yıl)	32.70±5.64	32.0±5.02	P>0.05
BMI	25.40±1.65	25.33±1.80	P>0.05

Tablo 2'de her iki gruba ait tedavi öncesi ve altı aylık tedavi sonrası femur boynu ve lumbal vertebral kemik mineral dansiteleri, serum total estradiolu (E2), alkalen fosfataz, kalsiyum, osteokalsin, kalsitonin, parathormon ve idrar kalsiyum/kreatinin oranı (ca/cr) gösterilmiştir. Grupların bazal değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (p>0.05).

Hastaların tedavi öncesi femur boynu ve lumbal vertebraya ait kemik mineral dansiteleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmezken, altı aylık tedavi tamamlandıktan sonra ölçülen kemik mineral dansiteleri karşılaştırıldığında ise iki grup arasında femur boynu KMD'de istatistiksel anlamlı fark bulunmamış, lumbal vertebraya ait KMD'de grup II'de grup I'e göre anlamlı azalma bulunmuştur. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise Grup I'de, bazal değere kıyasla tedavi sonucunda hem femur boynu, hem de lumbal vertebraya ait KMD'de istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05). Grup II'de ise tedavi sonucunda femur boynu ve lumbal vertebral kemik mineral dansitesi bazal değere göre istatistiksel anlamlı ölçüde azalmıştır (p<0.05). Şekil 1'de

femur boynu, Şekil 2'de ise lumbal vertebralara ait kemik mineral dansitesi değişimleri görülmektedir.

Endokrinolojik olarak hastaların serum estradiol seviyeleri incelenmiştir. Gruplar arasında bazal ve tedavi sonrası istatistiksel anlamlı fark bulunmasına rağmen, gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde bazal değere göre tedavi sonrası estradiol değerleri istatistiksel anlamlı ölçüde azalmıştır (p<0.05).

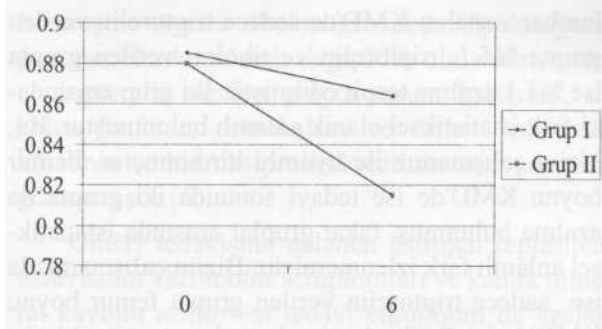
Kemik biokimyası ile ilgili veriler değerlendirildiğinde, iki grup arasında bazal değerler açısından farklılık izlenmemiştir. Tedavi sonrası ise gruplar arasında serum alkalen fosfataz, kalsiyum, parathormon değerleri açısından fark izlenmezken osteokalsin, kalsitonin ve idrar kalsiyum -kreatinin oranı istatistiksel anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Grup I'de bazal değere göre alkalen fosfataz, kalsiyum, idrar kalsiyum/kreatinin, osteokalsin değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmezken kalsitonin ve parathormon istatistiksel anlamlı derecede düşmüştür. Grup II'de bazal değere göre tedavi sonucunda serum kalsiyum, osteokalsin ve idrar kalsiyum kreatinin oranında istatistiksel oranda artış, sadece triptorelin verilen bu grupta kemik yıkımında artış ile orantılı bulunmuştur. Kemik yıkımının bir göstergesi olan serum alkalen fosfataz oranında artış olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildir (p>0.05).

Grup I'deki hastaların sadece %20'de ateş basması ve terleme şikayeti olurken, sadece triptorelin verilen grup II'deki hastaların ise %85.7'de bu şikayetlere rastlanmıştır. Altı aylık tedavi sonunda Triptorelin ve tibolon verilen hastaların günlük or-

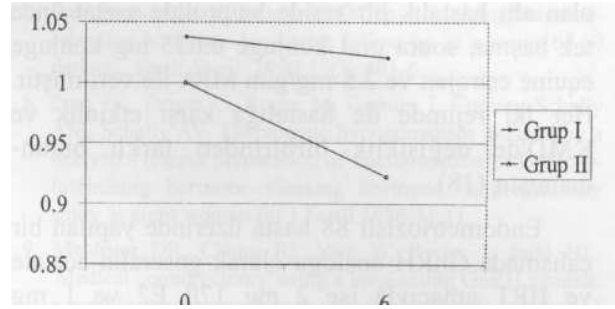
**Tablo 2.** Hasta gruplarının bazal ve tedavi sonrası değerleri

	Grup I (mean±SD)		Grup II (mean±SD)	
	Bazal	tedavi sonrası	bazal	tedavi sonrası
Alkalen fosfataz(U/L)	72.65±30.24	70.10±24.91	64.92±15.16	66.64±13.25
Kalsiyum(mg/dl)	9.52±0.73	9.56±0.60	9.19±0.56	9.77±0.72*
İdrar Ca/Cr	0.09±0.05	0.20±0.02	0.11±0.04	0.16±0.03*
Osteokalsin(ng/ml)	3.48±2.10	3.27±3.05	4.17±2.87	6.30±4.08*
Kalsitonin(pg/ml)	12.16±9.06	6.03±6.02*	19.99±13.0	22.51±14.58
Parathormon(pg/ml)	47.09±35.98	26.24±13.12*	36.29±27.91	25.55±17.21
Estradiol(pg/ml)	106.52±56.80	12.96±11.49*	100.76±62.45	9.91±7.34*
F. boynu KMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.885±0.128	0.867±0.117	0.880±0.078	0.815±0.071*
L2-4 KMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.038±0.129	1.021±0.117	1.000±0.089	0.923±0.088*

\*P<0.05 (Bazal değere göre istatistiksel anlamlı farklılık)



Şekil 1. Bazal ve tedavi sonrası femur boynu kemik mineral dansiteleri.



Şekil 2. Bazal ve tedavi sonrası L2-L4 kemik mineral dansiteleri.

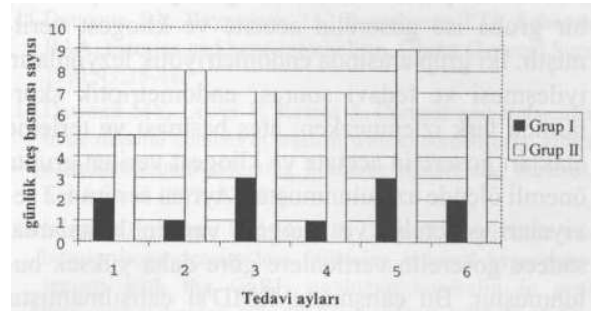
talama ateş basması, terleme atağı sayısı ortalama iki iken, sadece triptorelin verilen grupta ise yedi olarak bulunmuştur. Şekil 3'de grupların aylara göre günlük ateş basması ataklarının sayısı gösterilmiştir.

### Tartışma

Bu çalışma sonucunda, endometriozis tedavisinde sadece GnRH analogu kullanmanın KMD'de kayıp oluşturduğu; GnRH analogu ile birlikte tibolon verilmesi ile bu kaybın önlendiği gösterilmiştir. Kemik mineral dansitesindeki kayıp ise femur boynu yani kortikal kemikten çok trabeküler kemiklerde yani vertebralarda izlenmiştir. Ayrıca hipöstrojenizme bağlı oluşan vazomotor semptomlar, tedaviye eklenen tibolon ile azalmıştır.

GnRH analogları 1982'den beri endometriozis tedavisinde kullanılmaktadır (9). Bu ilaçlar tedavinin birinci ayından sonra serum estradiol seviyelerini menopozal düzeylere indirerek hipöstrojenik bir ortam yaratırlar (1,2). Yaygın kullanılmasına rağmen GnRH analoglarının yan etkileri de mevcuttur. Tedavi süresince hastalarda oluşan menopozal semptomların yanısıra, uzun dönemde daha önemli yan etkisi KMD'de oluşturduğu azalmadır (1,2,3,5,10). Ani oluşan hipöstrojenik durum, postmenopozal kadınlardan daha hızlı bir kemik kaybına yol açar (2). Hipöstrojenizme bağlı KMD'de azalma lomber vertebra, kalkaneus gibi trabeküler kemikte daha çok izlenir (11-13). Bizim çalışmamızda da bu sonuca varılmıştır.

GnRH analogları ile ilgili problemleri çözmek için çeşitli 'add-back' tedavi rejimleri oluşturulmuştur (1,3,5). Bu amaçla yapılan bir çalışmada GnRH analogu olarak kullanılan Leuproline eklenen



Şekil 3. Altı aylık tedavi süresinde grupların günlük ateş basması atakları.

5-10 mg/gün norethisterone ile endometriotik implantlar azalmasına rağmen KMD'deki kayıp önlenememiştir (14). Bir diğer kombinasyon ise GnRH analogu olarak histereline eklenen 20-30 mg/gün dozundaki medroksiprogesteron asetat (MPA) ile oluşturulmuştur. Bu kombinasyonla oluşturulan çalışmada ise KMD'deki kayıp önlenirken, ilginç olarak tedavi sonrası hastaların endometriozis skorlarında değişiklik olmamıştır (15). Uterin leiomyoma tedavisinde leuprolide asetat kullanılan bir çalışmada, leuprolide asetata 20 mg/gün dozda MPA eklenen grupta vazomotor semptomlar azalmasına rağmen, sadece leuprolide asetat verilen gruba göre uterin leiomyom çapında elde edilen azalma daha az olmuştur (40).

Daha sonra sadece progesteron yerine kombine estrogen replasman tedavileri gündeme gelmiştir. Maouris ve arkadaşları endometriozisli bir hastada goserelin ile birlikte transdermal 25 mg E2 kullanmıştır. Altı aylık tedavi sonunda ağrı ve hastalığın yayılımı azalmış, ateş basmaları ciddi şekilde önlenmiştir. Bu çalışmada KMD değişikliği incelenmemiştir (17). Semptomatik endometriozis

olan altı hastalık bir seride leuprolide asetat önce tek başına, sonra oral konjuge 0.625 mg konjuge equine estrojen ve 2.5 mg/gün MPA ile verilmiştir. Her iki rejimde de hastalığa karşı etkinlik ve KMD'de değişiklik birbirinden farklı bulunmamıştır (18).

Endometriozisli 88 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada GnRH analogu olarak goserelin acetate ve HRT amacıyla ise 2 mg 17 $\beta$  E2 ve 1 mg norethisterondan oluşan Kliogest (Novonordisk, Bagsvaerd, Danimarka) kullanılmıştır. Bu çalışmada altı ay boyunca bir gruba sadece 3.6 mg goserelin acetate ayda bir subkütan enjeksiyon ve plasebo, bir gruba ise goserelin acetate ve kliogest verilmiştir. İki grup arasında endometriyotik lezyonların iyileşmesi ve tedavi sonrası endometriotik skorlarında fark izlenmezken; ateş basması ve terleme atakları goserelin acetate ve kliogest verilen grupta önemli ölçüde az bulunmuştur. Ayrıca serum E2 seviyeleri goserelin ve kliogest verilen hastalarda, sadece goserelin verilenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada KMD'si çalışılmamıştır (19).

Howell ve arkadaşlarının 50 endometriozisli hasta ile yaptıkları çalışmada GnRH analogu olarak goserelin acetate 3.6 mg ayda bir ve HRT amacıyla ise 25 mg/gün 17 $\beta$  E2 ve 5 mg/gün MPA kullanılmıştır. Bir gruba sadece GnRH analogu, bir gruba ise GnRH analogu ve HRT verilmiştir. Tedavi sonunda pelvik endometriozis açısından iki grup arasında fark izlenmezken, GnRH analogu ve HRT verilen grupta hipoestrogenizme bağlı semptomlar anlamlı ölçüde az bulunmuştur. Her iki grupta da lumbar vertebra KMD'de azalma olmuş fakat HRT grubunda KMD kaybı, diğer gruba göre anlamlı ölçüde az bulunmuştur (20).

Hormon replasmanı amacıyla tibolonun kullanıldığı çalışmalardan biri Lindsay ve arkadaşlarına ait olup; 29 endometriozisli ve 2 tane uterin leiomyomlu hasta üzerinde yapılmıştır (5). Bu çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi, bir gruba sadece 3.75 mg/ay intramüsküler triptorelin acetate ve plasebo, diğer gruba ise triptorelin acetate ve 2.5 mg/gün tibolon verilmiştir. Hastaların 6 aylık tedavi sonunda vazomotor semptomlar, KMD'leri, endokrin değişiklikler, kemik metabolizmasının biokimyasal belirteçleri ve tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. Lindsay'ın bu çalışmasında

lumbar vertebra KMD'de sadece triptorelin verilen grupta %5.1, triptorelin ve tibolon verilen grupta ise %1.1 azalma tespit edilmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu, bizim çalışmamız ile uyumlu bir sonuçtur. Femur boynu KMD'de ise tedavi sonunda iki grupta da azalma bulunmuş, fakat gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise sadece triptorelin verilen grupta femur boynu KMD'de istatistiksel anlamlı azalma tespit edilmiş; fakat bu çalışmada olduğu gibi gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Kemik biokimyası açısından değerlendirildiğinde, Lindsay ve ark'larının çalışmasında serum alkalen fosfataz ve üriner kalsiyum ekskresyonunda artış, sadece triptorelin verilen grupta artmış kemik rezorpsiyonu ile uyumludur. Bizim çalışmamızda ise alkalen fosfataz seviyelerinde fark izlenmezken; sadece triptorelinin verildiği grup II'de üriner kalsiyum/kreatinin oranında ve serum osteokalsin seviyesinde artış kemik rezorpsiyonunun varlığını gösterir. Ayrıca her iki grupta da izlenen serum PTH seviyelerinin supresyonu artmış kemik rezorpsiyonu ile uyumludur. Hem bu çalışmada hem de bizim çalışmamızda hastalarda izlenen vazomotor semptomlar triptorelin ve tibolon verilen grupta, sadece triptorelin verilen gruba göre daha az bulunmuştur. Serum total estradiol seviyelerinde de her iki çalışmada da benzer olarak tedavi sonucu fark bulunmamış fakat Lindsay'ın çalışmasında Seks hormon bağlayan globulin (SHBG) triptorelin ve tibolon grubunda diğer gruba göre daha düşük bulunmuştur. Biz çalışmamızda SHBG'yi değerlendirmedik. Bu çalışmacı ayrıca altı aylık tedavi sonunda yaptıkları laparaskopi sonunda, her iki grupta da tedavi etkinliğinin farklı olmadığını bulmuştur (5).

GnRH analogu ve tibolonun kullanıldığı bir diğer çalışma Palombo ve arkadaşlarına aittir (6). Bu çalışmacılar uterin leiomyomu olan 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada altı aylık tedavi sonunda bir gruba leuprolide acetate (3.75 mg/ay) ve plasebo, bir gruba ise leuprolide acetate ve tibolon 2.5 mg/gün verdiler. Hastalarda leiomyom çapları, lumbar vertebra KMD, biyokimyasal kemik metabolizma belirteçleri, lipid profilleri ve yan etkiler değerlendirilmiştir. Sonuçta her iki grupta da tedavi etkinliği aynı kalırken, vazomotor semptomlar ve KMD'de azalma tibolon verilen grupta daha az bu-

lanmıştır. Ayrıca tibolon grubunda biyokimyasal parametrelerde anlamlı değişiklik olmazken, sadece triptorelin verilen grupta serum kalsiyum, alkalen fosfataz, osteokalsin ve üriner kalsiyum/kreatinin ve hidrokspirolin/kreatinin oranında artış gözlenmiştir (6).

GnRH tedavisine eklenen östrojen replasman tedavisinin vazomotor semptomları ve kemik mineral kaybını azaltırken tedavi etkinliğini de azaltabileceği kuşkusuz gündeme gelmiştir. Fakat östrojen eşik hipotezine göre, dokuların sirküle eden östrojen düzeylerine göre duyarlılıkları farklıdır. Buna göre GnRH ile estradiol seviyeleri 20 pg/ml'ye kadar düşmekte fakat eklenen düşük doz östrojen replasmanı ile 40pg/ml seviyelerinde olan serum E2 seviyeleri ile kemik mineral kaybı ve sıcak basmaları önlenirken, bu doz myoma uteri ve endometriotik odakları stimüle etmeye yetmemektedir (16).

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda GnRH analogu ile birlikte verilen tibolon hastalarda oluşan vazomotor semptomları ve kemik mineral dantitesindeki kaybı önlemektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Insler V, Lunenfeld B. GnRH Analogues. The state of the art 1996. -Parthenon Publishing group. 1996:83-94.
2. Surrey E.S. Steroidal and nonsteroidal 'add-back' therapy: extending safety and efficacy of gonadotropin-releasing agonists in the gynecologic patient. *Fertil Steril*. 1995; 64: 673-85.
3. Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, Vacca AMB, Guerriero S, Solla E, Benedetto G. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing analog treatment *Fertil-Steril*. 1996; 65: 707-10.
4. Adashi EY. Longterm gonadotropin releasing hormone agonist therapy: the evolving issue of steroidal 'add-back' paradigms. *Hum Reprod* 1994; 9:1380-97.
5. Lindsay PC, Shaw RW, Bennink HJC, Kicovic P. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl) *Fertil Steril* 1996; 65:342-8.
6. Palomba S, Affinito P, Tommaselli G, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70(1): 111-8.
7. Zorn JR, Mathieson J, Riskey F, Comaru-Schaly AM, Schaly AV. Treatment of endometriosis with a delayed release preparation of the agonist D-Trp- luteinizing hormone-releasing hormone: long-term follow-up in a series of 50 patients. *Fertil Steril* 1990;53(3):401-6.
8. Zorn JR, Tanger C, Roger M, Grenier J, Comaru-Schally AM, Schally AV: Therapeutic hypogonadism induced by a delayed - release preparation of microcapsules of D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone: a preliminary study in eight women. *Int J Fertil* 1986;31:11.
9. Meldrum DR, Chang Rj, Vale W, Rivier J, Judd HL. 'Medical oophorectomy' using a long-acting GnRH agonist: a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* .1982;54: 1081-3.
10. Dodin S, Lemay A, Maheux R, Dumont M, Turkot-Lemay L. Bone mass in endometriosis patients treated with GnRH agonist implant or danazol. *Obstet Gynecol* 1991;77:410-5.
11. Duursma SA, Raymakers JA, Boereboom FTJ, Scheven BAA. Östrojen and bone metabolism. *Obstet Gynecol Surv* 1991;47:38-44.
12. Dawood MY, Lewis V, Ramos J. Cortical and trabecular bone mineral content in women with endometriosis: effect of gonadotropin releasing hormone agonit and danazol. *Fertil Steril* 1989; 52:21-6
13. Matta WH, Shawe RW, Hesp R, Evans R. Reversible trabecular bone density loss following induced hypo-estrogenism with the GnRH analogue buserelin in premenopausal women. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1988;29:45-51.
14. Surrey ES, Fournet N, Voight B. Effects of sodium etidronate in combination with low dose norethisterone in patients administered a long-acting GnRH agonist: a preliminary report. *J Endocrinol Metab* 1993; 81:581-6.
15. Cedars MI, Lu JKH, Meldrum DR, Judd H. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990; 75:641-5.
16. Barbieri RL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 593-5.
17. Maouris P, Dowsett M, Rose G, Edmonds D. A new treatment for endometriosis. *Lancet* 1989; 11: 1018-20.
18. Freadman AJ, Hornstein MD. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin 'add-back' therapy for endometriosis-related pelvic pain. *Fertil Steril* 1993; 60: 236-41.
19. Kiiholma P, Tuimala R, Kivinen S, Korhonen M, Hagman E. Comparison of the gonadotropin releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 903-8.
20. Howell R, Edmonds DK, Dowsett M, Crook D, Lees B, Stevenson JC. Gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1995; 64:474-81.

