



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİSİN MEDİKAL TEDAVİSİNDE KRONİK AĞRI
SEMPTOMLARI VE REKÜRRENSİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
KLİNİĞİMİZDE RUTİN UYGULANMAKTA OLAN İKİ PROGESTERON
PREPERATI NORETİNDRON ASETAT VE DİENOGEST'İN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Tansu Bahar GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2024



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİSİN MEDİKAL TEDAVİSİNDE KRONİK AĞRI
SEMPTOMLARI VE REKÜRRENSİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
KLİNİĞİMİZDE RUTİN UYGULANMAKTA OLAN İKİ PROGESTERON
PREPERATI NORETİNDRON ASETAT VE DİENOGEST'İN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Tansu Bahar GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Gürkan UNCU

Bursa-2024

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iv
Giriş.....	1
1. Endometriozis etyopatogenezi.....	3
2. Endometrioziste ağrı fizyolojisi.....	5
3. Endometrioziste medikal tedavi.....	13
Gereç ve Yöntem.....	24
1. Etik Kurul Onamı.....	24
2. Hasta Seçim Protokolü.....	24
3. Çalışma Protokolü ve Yöntem	25
4. İstatistiksel Analiz	26
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	69
Kaynaklar.....	77
Kısaltmalar.....	82
Şekiller Dizini.....	83
Tablolar Dizini.....	84
Ek Tablo-1	86
Teşekkür.....	89
Özgeçmiş.....	91

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tanısı radyolojik ya da cerrahi olarak konulmuş endometriozisli hastalarda iki progestin türevi NETA (Noretindron asetat) ve dienogest'in birincil olarak ağrı semptomları üzerine etkinliğini ve ikincil olarak yan etki profili ve tolerabilitesini karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Nisan 2022 – Nisan 2023 yılları arasında Endometriozis polikliniğine başvuran 18-40 yaş arası, gebelik istemi olmayan, medikal tedavi başlanan 70 hasta dahil edilmiştir. Progesteron kullanımının kontraendike olduğu, özgeçmişinde pelvik inflamatuvar hastalık olan ve saptanmış uterin anomalili hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma tek merkezli prospektif, randomize olarak tasarlanmış ve yürütülmüştür. Hastalar protokol numaralarının son rakamına göre tek rakam 'NETA' (Primolut-N, 5 mg, 1x1 Bayer, Almanya) çift 'dienogest' (Visanne, 2mg, 1x1 Bayer, Almanya) olacak şekilde iki tedavi protokolünden birine rastgele dağıtılmıştır. Kişisel ve demografik verileri, medikal ve cerrahi tedavi geçmişleri kaydedilmiştir. Hastalar jinekolojik muayene ve yardımcı tanı yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Kronik ağrı semptomları tedavi öncesi, 6. ve 12. aylarda vizüel analog ağrı skorlaması ile yapılmıştır. Her değerlendirmede tedavi bırakma oranları, nedenleri ve yan etkiler sorgulanmış, çalışma protokolündeki yardımcı tanı yöntemleri uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızın birincil sonucu olarak her 2 grupta tüm ağrı skorlarında istatistiksel anlamlı azalma saptanmış ve ağrı skorlarının azalması açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Dismenore için NETA grubunda başlangıç değeri $7,43 \pm 2,9$, dienogest grubunda $7,23 \pm 2,87$, dispareni için NETA grubunda $4,00 \pm 4$, dienogest grubunda $3,90 \pm 3,55$, diskezi için NETA grubunda $1,97 \pm 3,11$, dienogest grubunda $1,85 \pm 2,99$,

kronik pelvik ağrı için NETA grubunda $4,97 \pm 3,80$, dienogest grubunda $4,18 \pm 3,15$ bulunmuştur. 6. ay pelvik ağrı skorları NETA grubunda dismenore için $0,00 \pm 0,00$, dienogest grubunda $0,00 \pm 0,00$, disparoni için NETA grubunda $0,95 \pm 2,52$, dienogest grubunda $0,50 \pm 1,48$, diskezi için NETA grubunda $0,59 \pm 2,06$, dienogest grubunda $0,00 \pm 0,00$, kronik pelvik ağrı için NETA grubunda $1,41 \pm 2,54$ dienogest grubunda $0,81 \pm 1,66$ olarak bulunmuştur. 12. ay pelvik ağrı skorları dismenore için NETA grubunda $0,00 \pm 0,00$, dienogest grubunda $0,00 \pm 0,00$, disparoni için NETA grubunda $0,38 \pm 1,50$, dienogest grubunda $0,33 \pm 1,41$, diskezi için NETA grubunda $0,00 \pm 0,00$, dienogest grubunda $0,00 \pm 0,00$, kronik pelvik ağrı için NETA grubunda $1,06 \pm 2,43$, dienogest grubunda $0,00 \pm 0,00$ bulunmuştur. Endometrioma boyutlarının tedavi sürecinde her iki grupta azaldığı saptanırken NETA grubunda azalma Dienogest grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0.037$). İkincil sonuç olarak değerlendirilen yan etki profili iki grupta da literatürle uyumlu olmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızın önemli sonucu olarak ikincil sonuç parametrelerinden tedaviyi bırakma oranı ilk 6 ay içinde dienogest grubunda, ikinci altı ay içinde NETA grubunda daha yüksek bulunmuştur (İlk 6 ay NETA %23,3, dienogest %47,5, ikinci 6 ay NETA %23,3, dienogest %7,5, $p=0.026$).

Sonuç: Endometriozis tedavisinde medikal baskılama olarak kullanılan iki progestinin de literatürden farklı olarak ağrı skorlarını benzer etkinlikte düşürdüğü, bu farklılığın bizim çalışmamızda kullanılan NETA dozunun literatürdeki çalışmalarda kullanılanlardan yüksek olması ile açıklanabileceği, tedavi etkinlik ve güvenlik profilleri açılarından ise aralarında fark bulunmadığı, tedavi yönetiminde ilacı bırakma oranlarının da bir tercih nedeni olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, noretindron asetat, dienogest, dismenore, disparoni, diskezi

SUMMARY

Comparison of Two Progesterone Preparations, Norethindrone Acetate, and Dienogest in the Evaluation of Chronic Pain Symptoms and Recurrence in The Medical Treatment of Endometriosis in Our Clinic

Aim: In this study, we compared the efficacy of two progestin derivatives, NETA and dienogest, primarily on pain symptoms in patients diagnosed with endometriosis radiologically or surgically, and secondarily compared their side effect profiles and tolerability.

Materials and Methods: The study included 70 patients aged 18-40 years who presented to the Endometriosis Clinic between April 2022 and April 2023, with no desire for pregnancy and undergoing medical treatment. Patients with contraindications to progestin use, a history of pelvic inflammatory disease, and those with detected uterine anomalies were excluded from the study. The study was designed and conducted as a single-center prospective, randomized trial. Patients were randomly assigned to one of two treatment protocols, 'NETA' (Primolut-N, 5 mg, 1x1 Bayer, Germany) or 'dienogest' (Visanne, 2mg, 1x1 Bayer, Germany), based on the last digit of their protocol numbers. Personal and demographic data, medical and surgical treatment histories were recorded. Patients were evaluated through gynecological examination and auxiliary diagnostic methods. Chronic pain symptoms were assessed with visual analog pain scoring before treatment, at 6 and 12 months. Treatment discontinuation rates, reasons, and side effects were queried at each assessment, and auxiliary diagnostic methods in the study protocol were applied.

Results: As the primary outcome of our study, a statistically significant decrease in all pain scores was found in both groups, with no significant difference between the two groups in terms of the decrease in pain scores. For dysmenorrhea, the starting value was 7.43 ± 2.9 in the NETA group and 7.23 ± 2.87 in the dienogest group. For dyspareunia, values were 4.00 ± 4 in the NETA group and 3.90 ± 3.55 in the dienogest group. For dyschezia, values were 1.97 ± 3.11 in the NETA group and 1.85 ± 2.99 in the dienogest group. For chronic pelvic pain, values were 4.97 ± 3.80 in the NETA group and 4.18 ± 3.15 in the dienogest group. Pelvic pain scores at 6 months were as follows: dysmenorrhea for NETA 0.00 ± 0.00 , dienogest 0.00 ± 0.00 ; dyspareunia for NETA 0.95 ± 2.52 , dienogest 0.50 ± 1.48 ; dyschezia for NETA 0.59 ± 2.06 , dienogest 0.00 ± 0.00 ; chronic pelvic pain for NETA 1.41 ± 2.54 , dienogest 0.81 ± 1.66 . Pelvic pain scores at 12 months were as follows: dysmenorrhea for NETA 0.00 ± 0.00 , dienogest 0.00 ± 0.00 ; dyspareunia for NETA 0.38 ± 1.50 , dienogest 0.33 ± 1.41 ; dyschezia for NETA 0.00 ± 0.00 , dienogest 0.00 ± 0.00 ; chronic pelvic pain for NETA 1.06 ± 2.43 , dienogest 0.00 ± 0.00 . While the reduction in endometrioma sizes during the treatment process was observed in both groups, the reduction in the NETA group was statistically significantly greater than in the dienogest group ($p=0.037$). As a secondary outcome, the side effect profile was consistent with the literature in both groups, with no statistically significant difference between the two groups. As a significant result of our study, the discontinuation rate of treatment within the first 6 months was higher in the dienogest group, while in the second 6 months, it was higher in the NETA group (First 6 months: NETA 23.3%, dienogest 47.5%; Second 6 months: NETA 23.3%, dienogest 7.5%, $p: 0.026$).

Conclusion: Both progestins used in medical suppression for the treatment of endometriosis were found to reduce pain scores similarly, contrary to the literature. This difference could be explained by the higher NETA dose used in our study compared to studies in the literature. There was no difference between the two in terms of treatment efficacy and safety profiles. As a significant result of our study, the treatment discontinuation rate among

secondary outcome parameters was higher in the dienogest group in the first 6 months and higher in the NETA group in the second 6 months, which could be a preference in treatment management.

Keywords: Endometriosis, norethindrone acetate, dienogest, dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia.



GİRİŞ

Endometriozis, üreme çağındaki kadınların %10'unu etkileyen, uterus dışında endometrial benzeri dokunun varlığı ile karakterize, benign, kronik, östrojene bağımlı bir hastalıktır (1). Endometriozisin kesin prevalansı bilinmemekle birlikte tahmini oran üreme çağındaki kadınlarda %2-10 arasında, infertil kadınlarda ise %50 oranında saptanmaktadır (2). Endometriozis etyolojisi için farklı birçok kuram olmakla birlikte, endometrial hücrelerin ektopik migrasyonunu açıklayan ana mekanizmalar; retrograd menstrüasyon, çöломik metaplazi ve vasküler veya lenfatik metastazdır (3). Sağlıklı hastalarda her ne kadar ektopik doku apoptoza uğrayıp immün sistem tarafından elimine edilse de endometriozisli hastalarda, bu mekanizmalar ektopik endometrial hücrelerin çoğalmasına ve çevre dokuların istilasına izin veren genetik/epigenetik ve hormonal faktörler tarafından bozulmaktadır (3). Bu süreçten östrojen reseptörlerinin artan aktivitesi, endometriotik odaklarda artan östrojen üretimi ve progesteron direnci sorumlu tutulmaktadır (4). Endometriozis lezyonları döngüsel kanama ve buna bağılı tekrarlanan yıkım ve onarım, aktive edici inflamasyon, neoanjiyogenezis ve nörogenezis yoluyla oluşmuş bir mikro çevreyi temsil etmektedir (5). Endometriozisli hastalar klinik olarak karşımıza hiçbir semptom göstermeden gelebileceğı gibi dismenore, disparoni, diskezi, kronik pelvik ağrı semptomlarıyla ya da infertilite ile gelebilmektedir (6). Endometriozis cerrahi ya da medikal olarak tedavi edilmektedir. Cerrahi tedavi ağrı semptomlarını önemli ölçüde iyileştirmesine rağmen önemli üriner, intestinal ve vasküler komplikasyonlarla ilişkili olabilir; ayrıca cerrahi sonrası ağrı ve endometriotik lezyonların tekrarlama oranı yüksektir. Bununla birlikte medikal tedavi, endometriozisin uzun vadeli tedavisinde ve cerrahi sonrası rekürrens ve ağrı semptomlarının önlenmesinde önemli role sahiptir.

Endometriozisin medikal tedavisi, hormonal olarak bağımlı ektopik endometriumda desidualizasyon sağlamayı amaçlamaktadır. Medikal tedavide başlıca; Kombine oral kontraseptifler (KOK), progestinler,

Gonadotropin salgılayan hormon analogları (GnRH-a), GnRH antagonistleri kullanılmaktadır. Progestinler, endometriozis ile ilişkili ağrı semptomlarının tedavisi için monoterapi olarak giderek daha fazla ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (7). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada endometriozis tedavisinde birinci basamak olarak monoterapide KOK'lar ve progestinlerin karşılaştırılmasında; progestinlerin de birinci basamak tedavide endometriozise bağlı ağrı semptomlarının iyileştirilmesinde ve hayat kalitesinin artırılmasında KOK'lar kadar etkili oldukları sonucu çıkmıştır. Progestin içeren preparatlar da KOK'lar kadar rekürrens üzerine etkili bulunmuştur (8). Bu sebeple progestinler endometriozis tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır (8). Progestinler endometrioziste hastalığın rekürrensini ve ağrı semptomlarının azaltılmasında iki farklı mekanizmayla etki göstermektedir. Birinci mekanizma GnRH'nin pulsatil salınımını azaltarak Folikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) üretimini dolayısıyla da ovaryan steroidogenezi baskılamaktır (7). Bu anovulasyonla sonuçlanmaktadır. İkinci etki hem normal endometriumda hem de endometriozis implantlarında hipoöstrojenik ortam yaratmaktır. Aynı zamanda progestinler endometriotik implantların oluşturduğu kronik inflamatuvar süreci de implantlardan salgılanan büyüme faktörleri, metalloproteinazların salınımını ve apoptozisin baskılanmasını önleyerek engellemektedir (7). Şu anda, endometriozis tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan iki progestin, noretindron asetat (NETA) ve medroksiprogesteron asetatıdır (MPA). NETA, endometriozis tedavisi için en çok araştırılan progestinlerden biridir. Endometriozise bağlı ağrının iyileştirilmesindeki iyi güvenlik profili ve etkinliği NETA'yı birinci basamak tedaviler arasında uygun bir tıbbi seçenek yapmaktadır (7). Endometriozis tedavisinde ağrı ve rekürrensin değerlendirilmesinde progestinlerin karşılaştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışma tasarımıımızda planladığımız gibi NETA ve dienogesti karşılaştıran literatürde 2 retrospektif çalışma ve 1 prospektif pilot label çalışma mevcuttur (9-11). Biyokimyasal özelliklerine bakacak olursak NETA 19 nortesteron türevi (1. kuşak estran) olup antiöstrojenik, östrojenik, androjenik etki göstermektedir. Endometriozis tedavisinde 2.5 ya

da 5 mg pozolojide 1x1 devamlı olarak verilmektedir. Lipit profil üzerine kesin kanıt olmamakla birlikte metabolitinin androjenik etkinliği nedeni ile negatif etkiden söz edilmektedir. Dienogest 19 nortestesteron türevi olan 5. Kuşak bir estrandır. NETA dan farklı olarak antiöstrojenik ve östrojenik etkiye ek anti androjeniktir. Endometriozis tedavisinde 1x1 pozolojide ve devamlı olarak verilmektedir. Güncel literatüre bakacak olursak endometriozis tedavisinde sık kullanılan ve bizim de kliniğimizde rutin olarak kullandığımız iki estran türevi olan NETA (5 mg/gün) ve dienogesti karşılaştıran prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden geniş kapsamlı yüksek kaliteli prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

I. Endometriozis etyopatogenezi

Endometriozis; 1690 yılında Daniel Shroen tarafından “Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri” adlı eserde tanımlandığı andan itibaren gizemini koruyan ve etyolojisinde farklı teorilerin ortaya atıldığı enigmatik bir hastalıktır. Literatürde endometriozis patogenezi ile ilişkin ilk bulgular 19. yüzyılın ikinci yarısında ortaya çıkmıştır. Endometriozis, 1860 yılında Karl von Rokitansky tarafından uterin kavite dışında aktif bir endometriyumun varlığı olarak tanımlanmıştır. 1882’de Von Recklinghausen hastalığa adenomiyom adını önermiş ve on dokuzuncu yüzyılın sonuna gelindiğinde birkaç yazar daha bu hastalığı tanımlamıştır (12). 1870 yılında Alman anatomist, fizyolog ve patolog Heinrich Wilhelm Waldeyer metaplazi teorisini ilk ortaya atan kişi olmuş. Iwanhofen, 1898’de endometriyal dokunun periton epitelinin metaplazisinden kaynaklandığı tezini ortaya koymuştur (12).

Leonard Lorentowicz, 1937’de endometriozisi “Peritoneal kavitede intrauterin adenomatozun patogenezi (endometriosis peritonealis) olarak tanımlamıştır. Endometriozisin kökenini açıklayan ve dokunun karın boşluğu boyunca nasıl dağıldığını açıklayan çeşitli kuramlar vardır. En çok incelenen ve kuramlar arasında en popüler olan retrograd menstrüasyondur. 1927’de J.A. Sampson, “endometriozis” terimini tıbbi terminolojiye sokan ilk kişi

olmuştur. Araştırmacıya göre hastalığın nedeni “retrograd menstrüasyon” veya adet kanının retrograd taşınması ve bunun sonucunda dökülmüş endometriyal mukoza hücrelerinin periton boşluğuna implantasyonudur. Aradan uzun zaman geçmesine ve birçok bilimsel araştırmaya rağmen, Sampson ‘un teorisi, endometriozis etyopatogenezinine ilişkin diğer hipotezler arasında hala baskındır. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %90’ında meydana gelen retrograd menstrüasyonun neden sadece kadınların azınlığında endometrial dokunun uterus boşluğu dışında hayatta kalmasına yol açtığını tam olarak açıklamak hala mümkün değildir. Daha yakın zamandaki teoriler arasında ekstrauterin kaynaklı kök hücreler yer alır, ancak hematojen veya lenfatik yayılım, çöломik metaplazi ve müllerian indüksiyonu dahil olmak üzere başka teoriler de önerilmiştir. Buna rağmen endometriozisin tüm farklı klinik görünümelerini ve patolojik özelliklerini ve Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromlu kadınlarda ve erkeklerde peritonda endometriozisin mevcut olduğu nadir vakaları açıklayan tek teori bulunmamaktadır. Ayrıca yüzeysel endometriozis, derin infiltratif endometriozis (DE) ve ovaryan endometriozisin (endometrioma) farklı mekanizmalarla gelişmesi mümkündür ve bunlar farklı teorilere yol açmaktadır (13).

Epitelyal hücrelerin genellikle çalışmanın odak noktası olduğu kanserden farklı olarak, endometriozisin evrimsel yörüngelerini ve klonal gelişimini belirleme çabaları sıklıkla endometriuma özgü stromal hücrelerin glandüler epitelyuma ek olarak endometriozisin doğal bir bileşeni olduğu gerçeğiyle karıştırılmaktadır. Endometriozisin kökenini açıklamak için epitel hücreleri ile endometriyum benzeri stromal bileşenler arasındaki klonal ilişkinin çeşitli modellerde açıklanması gerekir (13).

Son araştırmalar, hastalığın neredeyse tüm vakalara uygulanabilecek yeni bir endometriozis patofizyolojisi teorisi oluşturmaya odaklanmıştır. Endometriotik hastalık teorisi (EDT) hastalığın gelişimi için genetik olayların gerekli olduğunu düşünmektedir (14). Ailesinde endometriozis öyküsü olmayan kadınlara kıyasla endometriozis hastası olan kadınların hastalığa yakalanma olasılığı %6,9 daha fazladır (15). Dolayısıyla genetik yatkınlığın varlığı bilinen bir gerçektir. EDT temelinde geliştirilen genetik-epigenetik teori

hem genetik olayların hem de periton boşluğunun epigenetik faktörlerinin endometriozis gelişiminde merkezi rol oynadığını belirtir (14).

Mekanizmaların açıklığa kavuşturulması gerekmesine rağmen, mevcut bazı çalışmalara göre birçok araştırmacı, endometriotik lezyonlardaki inflamasyonun ve sinirlerdeki değişikliklerin, endometriozisin ortaya çıkışı ve gelişimi ile ilişkili olduğuna inanmaktadır. İnflamasyon ve sinirler arasındaki etkileşim endometriozisi ağırlaştırabilir ve bu durum endometriozis ile ilişkili ağrı ile yakından ilişkilidir (16).

Sitokinlerin nörotropik ve nöroprotektif aktivitelerinden dolayı inflamasyonun önemli bir ağrı nedeni olduğu düşünülmektedir. Ek olarak anormal innervasyon, nörotransmitterlerde değişikliklere ve inflamatuvar faktörlerin anormal salgılanmasına yol açar. Bu değişiklikler endometrioziste nörogenezise ve ardından gelen periferik nöro inflamasyona aracılık edebilir.

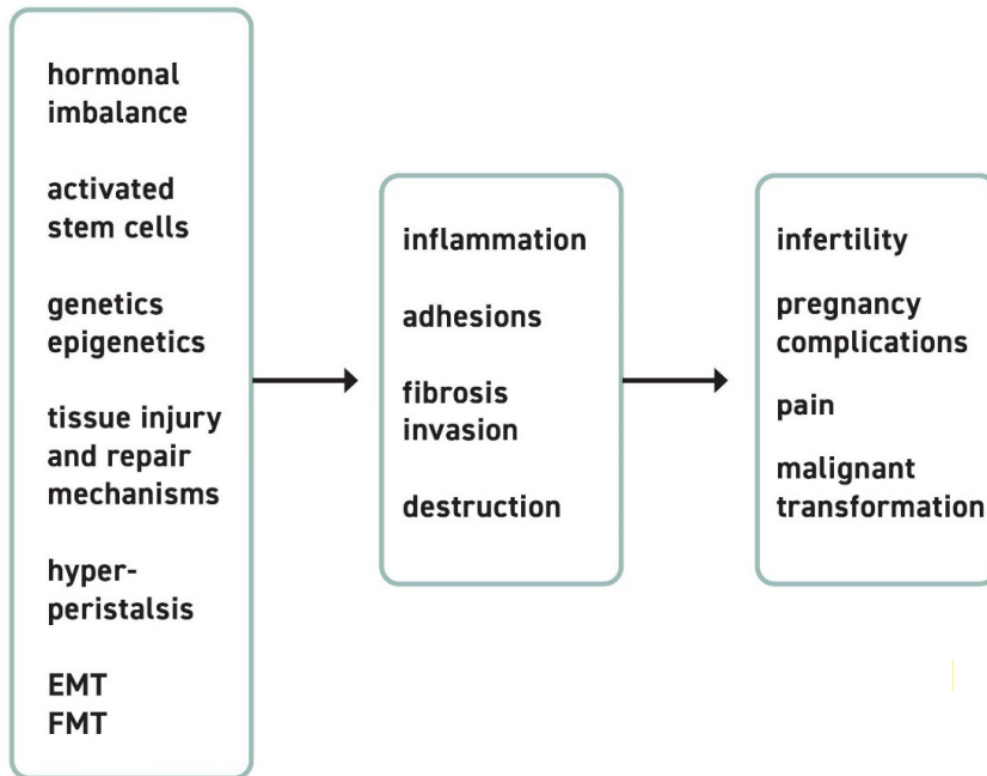
Endometriotik lezyonlarda sempatik ve parasempatik inervasyon ve fonksiyondaki değişikliklere bağlı olarak sempatik ve vagal sinirlerin anti-inflamatuvar etkileri ortaya çıkar (16). Refleks yolları kısıtlanır ve pro-inflamatuvar mikro ortamın oluşumuna ve gelişmesine katkıda bulunur. Her ne kadar endometriozisin belirli mekanizmaları hala belirsiz olsa da daha ileri endometriozis çalışmaları ile etyopatogenezin aydınlatılması gerekmektedir.

II. Endometriozis Ağrı Fizyolojisi

Endometriozis kronik bir hastalıktır. Çok sayıda endometriozis lezyonunun cerrahi olarak çıkarılmasından sonra tekrarlar ve etkilenen kadınların %50'sinde uzun süreli tedavi gereksinimlerine yol açar (17). Endometriozisli kadınların yaşadığı ağrının kaynağını anlamak için lezyonların patofizyolojik kökeninin yanı sıra çevre doku üzerindeki etkilerini de anlamak önemlidir. Spesifik olmayan şikayetler çeşitli tıbbi disiplinlere danışılmasına yol açabilmekte ve bunun da tanı konma süresini daha da uzattığı bilinmektedir. Sonuçta endometriozis tanısı alan kişilerin %60'ından fazlası şikayetlerinin 20 yaşından önce başladığını bildirmektedir (18). Şikayetlerin süresi, yoğunluğu

ve endometriozis belirtilerinin kapsamı arasında açık bir korelasyon vardır (18).

Genel olarak tüm lezyonlar çeşitli semptomlara neden olabilir. Şikayetler genellikle kombinasyon halinde ortaya çıkar, izole semptomlar oldukça nadirdir. Döngüsel alt karın ağrısı/dismenore ve dispareni kombinasyonu tipiktir. Lezyonların bulunduğu yere bağlı olarak somatik (periton, pelvik duvar) veya visseral (uterus, mesane veya bağırsak) ağrı meydana gelir. Bu iki ağrı özelliği farklıdır. Somatik ağrı oldukça keskin ve nokta şeklindedir ve parietal peritondaki duyusal sinir liflerinin yüksek yoğunluğundan dolayıdır. Ağrının oldukça spesifik bir şekilde lokalizasyonu belirlenebilir. Öte yandan visseral ağrı donuk ve spazm benzeridir. İç organlar birbirleriyle etkileşim halindedir ve mesanenin neden olduğu ağrıyı uterusun neden olduğu ağrıdan ayırmak neredeyse imkansızdır. Ayrıca otonom, visseral inervasyon, otonom ganglionlardan geçen visseral duyu nöronları ile etkileşime girer. Şiddetli ağrılarda bulantı, kusma ve sıklıkla menstrüasyona bağlı ishal endometriozis hastalarında sık görülen şikayetlerdir.



Şekil 1: Endometrioziste patofizyolojik yollar ve klinik sonuçlar

Endometriozisin altında yatan biyolojik anahtar kavramlar arasında hormonal dengesizlik, kök hücrelerin aktivasyonu, genetik ve epigenetik seviyelerdeki değişiklikler, doku hasarı ve onarım mekanizmaları ile epitelyal-mezenkimal geçiş ve fibroblasttan miyofibroblasta geçiş yer alır. Sonuç olarak adezyon oluşumu, fibrozis, inflamasyon ve lokal invazyon ortaya çıkar. Farklı yolların bir arada bulunması ve bunların etkileşimi, çoklu organ sistemlerini etkileyen klinik sonuçları tetiklemektedir(19).

II.I. Ağrı Gelişiminin İlkeleri

Ağrının algılanması için biyokimyasal bir sinyal bir nöral sinyale dönüştürülür. (Nosiseptörlerin aktivasyonu yoluyla duyuşal sinir liflerinin hassaslaştırılması) Omurilik seviyesinde bu sinyal modüle edilir ve ağrı algısı beyne iletilir. (zayıflatılır/yükseltilir). Biyokimyasal sinyalin algılanıp nöral sinyale dönüştürülmesine periferik duyarlılaştırma, omurilik seviyesinde modüle edilmesi ve beyindeki algısına merkezi duyarlılaştırma denir. Ağrı algılama bozuklukları her düzeyde ortaya çıkabilir ve karmaşık bir durum oluşturabilir.

II.II. Spesifik Ağrı Formlarının Patogenezi

Adenomyozis ve peritoneal lezyonların neden olduğu dismenore ve sıklık pelvik ağrı başlangıçta nosiseptif inflamatuvar ağrı olarak anlaşılabılır. Tümör nekroz faktör (TNF- α) ve prostoglandin E2 (PGE2) gibi proinflamatuvar faktörlerin yüksek seviyeleri endometriozisli kadınlarda gösterilmiştir (20). Ağrı ve inflamatuvar mediatörlerin döngüsel bir salınımı vardır. Bunlar visseral ve peritoneal sinir liflerini aktive ederek ağrı duyarlılığının artmasına neden olur. Enflamasyon ve hücre hasarı ağrıya neden olur ve reaksiyon azaldıkça ağrı da kaybolur. Bu ağrı türü, siklooksijenaz inhibitörleri prostaglandin düzeylerini azalttığından, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) ile iyi bir şekilde kontrol altına alınır. Bazı durumlarda ağrı tamamen kaybolur. Devamlı oral kontraseptif rejimi alan kadınlarda sıklık pelvik ağrının azaldığı da görülmüştür (21).

Derin infiltratif endometriozis (DE) (vajinal, bağırsak veya mesane infiltrasyonu ile) gelişirse, zamanla diğerk döngüsel semptomlar da ortaya

çıkacaktır. Rektovajinal endometriozis durumunda bağırsak infiltrasyonu nedeniyle diskezi oluşabilir. Endometriozis odaklarının aktive olmasına bağlı, bağırsak hareketi ile kramp benzeri ağrılar, dışkı düzensizlikleri ve hatta döngüsel subileus vakaları da bilinmektedir. Kabızlık ve ardından ishal olarak görülen, paradoksal dışkılama periyodu meydana gelebilir. Ayrıca rektumu, sigmoidi ve hatta çekum bölgesini de etkileyebilir. Endometriozis bağırsak duvarının tamamını infiltre ederse, kadınlar döngüsel hematokezyayı tanımlar. Lezyonun lokalizasyonu nedeniyle asiklik disparoni yaygındır, dolayısıyla endometriozis lezyonlarının hiperinerve olduğu ve basınç uygulandığında ağrılı olduğu bilinmektedir (22). Mesanenin endometriozisi tipik olarak döngüsel dizüriye yol açar ancak aynı zamanda pollaküri ve mesanenin boşaltılmasından sonra ağrı gibi spesifik olmayan semptomlara da neden olabilir. Döngüsel hematüri yalnızca mesane duvarı tamamen infiltre olduğunda ve üretra etkilendiğinde ortaya çıkar (22).

II.III. Nörojenik İnflamasyon

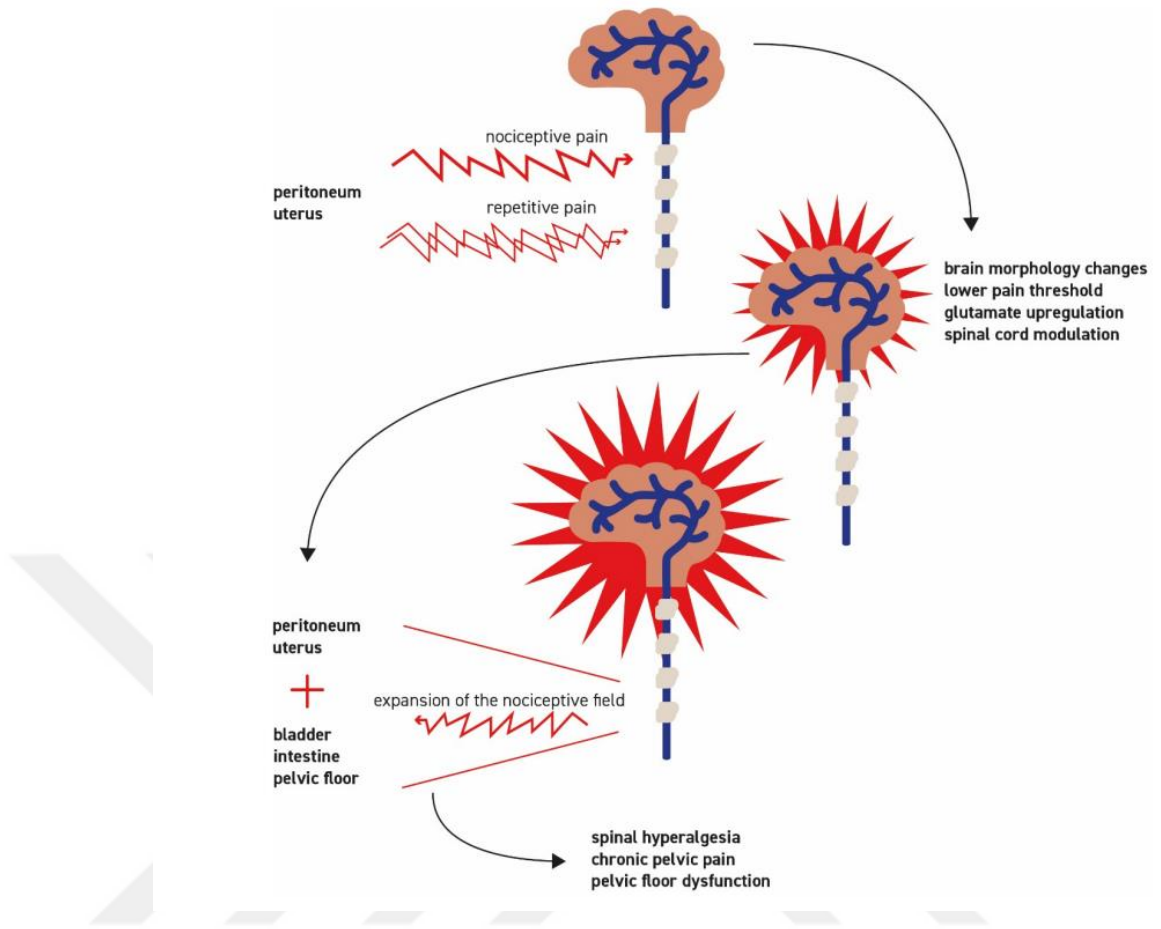
Kronik pelvik ağrının endometriozisten sonraki en önemli ayırıcı tanıları postoperatif adezyonlar, pelvik konjesyon sendromu, irritabl bağırsak sendromu vb.dir. Klinik değerlendirme sırasında bunlar dikkate alınmalıdır. Ayrıca, endometriotik lezyonların kapsamı ile ağrı yoğunluğu arasında mutlak bir korelasyon bulunmamaktadır (23). Pek çok hasta şiddetli ağrı yaşadığını ifade ederken, tam tersi bazı endometriozis hastalarında hastalığın seyri nispeten daha ağrısız olabilir. Bazı hastalarda hormonal tedavi sırasında (terapötik amenore ile veya terapötik amenore olmadan) asiklik kronik pelvik ağrı gelişebilmektedir. Bu, endometriozisin hormonal uyarılardan bağımsız olarak da aktive edilebilecek mekanizmalar geliştirdiğinin önemli bir göstergesidir (24). Lezyonların innervasyonuna ilişkin kapsamlı analizler yapılmıştır. Peritoneal lezyonlarda duysal sinir liflerinde hiperinervasyon görülürken sempatik sinir liflerinde kayıp görülür. Endometriozisli kadınların peritonunda sinir büyüme faktörünün (NGF) ekspresyonunun, endometriozisi olmayan kadınların peritonuna kıyasla yüksek olduğu gösterilmiştir (25).

Kronik ağrı nedeniyle hastalarda reaktif depresyon ve somatoform ağrı bozuklukları gelişebilir ve klinik tablonun daha da karmaşık görünmesine neden olur.

II.IV. Spinal Hiperaleji ile Merkezi Duyarlılığın Gelişimi

Fizyolojik olarak ağrı bir uyarı sinylidir. Ağrı bireysel bir olaydır ve ağrının algılanması subjektiftir. Şiddetli dismenore tedavi edilmezse her ay tekrarlayacaktır. Ağrı başlangıçta döngüsel olarak algılanmakla birlikte inflamatuvar ve ağrı araçlarının salınımı azaldıkça ağrı da azalır. Ancak bu ağrı tekrar tekrar meydana gelirse vücudun uyarı sinyalleri devreye girer ve bu durum tehdit edici olarak sınıflandırılır. Omurga seviyesinde ağrı modülasyonu ağrı algısını beklenenin aksine artırır. Nörotransmitterlerin salınımı değişir (glutamat artışı) ve çeşitli modüle edici mekanizmalar harekete geçirilir, noziseptif alan genişler ve dizüri ve/veya diskezi meydana gelebilir (19). Bu süreçler, ağrı eşliğinin azalması ve dokunma gibi hafif uyarılarla bile ağrının algılanmasıyla belirginleşen spinal hiperalejiye yol açar.

Şiddetli ağrıda hasta ağrıyı hafifletmek için rahatlatıcı duruş benimser. Reaktif olarak bu, pelvik taban kaslarının refleks kasılmasına ve sonunda pelvik taban fonksiyon bozukluğuna yol açar. Bu durum yaşanan ağrıyı artırır ve disparoniye yol açtığı bilinmektedir. Bu gerilimler devam ederse disparoni yoğunlaşır. Cinsel ilişki sırasında ağrı korkusu gevşeme yeteneğini güçlü bir şekilde etkileyebilir ve bir bozukluk kendini gösterir (26).



Şekil 2. Spinal hiperaljezinin patogenezi

Kronik ağrısı olan hastalarda spinal hiperaljezi, kronik ağrı sendromları ve pelvik taban disfonksiyonu gelişme riski yüksektir. Glutamat artışı ve omurilik modülasyonu meydana gelir. İki yıllık bir gecikmenin ardından merkezi düzeyde değişiklikler gelişebilir. Bu süreç, patolojik bulgu olmasa bile hastalara eşlik eden şiddetli ağrıyı açıklar (26).

Endometriozis hastalarındaki ağrı; nosiseptif, inflamatuvar veya nöropatik mekanizmaların sonucunda ortaya çıkmaktadır. Farklı endometriotik lezyonların lokalizasyonuna göre ağrı patofizyolojisine bakacak olursak, farklı endometriotik lezyonlarda farklı mekanizmaların etkili olduğunu görmekteyiz.

Peritoneal Endometriozis

Artmış sinir lifi yoğunluğu, sağlıklı peritondan farklı olarak peritoneal endometrioziste tespit edilebilir. Bu sinirler esas olarak Aδ duyuşal, C duyuşal,

kolinerjik ve adrenerjik sinirlerden oluşur. Özellikle duysal sinir yoğunluğu artarken sempatik sinir yoğunluğu azalır (27).

Peritoneal sıvıda sinir büyüme faktörü (NGF) ve interlökin 1 β (IL-1 β)nın aşırı ekspresyonu, sinir liflerinin aşırı dengesine neden olabilir, bu da proinflatuar bir ortama yol açabilir ve bu da bir kısır döngü içinde periton sıvısını etkileyebilir (25). Sinir lifleri endometriotik stromal hücrelerin içinde veya yakınında bulunur. Ayrıca lezyonların komşu dokularında da sempatik sinir yoğunluğu önemli ölçüde daha yüksektir. Retroperitoneal endometrioze infiltrasyonu pelvik yolları takip ederken, parasempatik sinirler de bazen infiltrasyona karışır. Pelvik sinir, alt hipogastrik pleksustan çıkar ve sempatik ve parasempatik sinirleri besler. Pelvik iç organların innervasyonunda, inferior hipogastrik pleksusun efferent lifleri rektuma, uterusa, ventral olarak rektovajinal septaya ve son olarak derin vezikouterin ligamana ulaşır. (28)Vagus siniri, kolonun splenik fleksurasına yakın bir noktaya kadar tüm karın bölgesine parasempatik sinir lifleri sağlar (29). Her iç organın anatomik yapısı ve işlevi nedeniyle pelvik ve periton boşluğunda karmaşık bir ortam vardır. Endometrioze lezyonlarında değişen innervasyon, pelvik kavite innervasyonunda değişikliklere yol açar. Karmaşık sinir ağları, peritoneal lezyonların ürettiği ağrıyı beyne iletir. Böylelikle peritoneal endometriotik odaklara bağlı ağrı merkezi sinir sisteminde algılanmış olur.

Ovaryan endometrioze

Over sempatik, duysal ve birkaç parasempatik sinir tarafından innerve edilir. Ovaryan endometrioze sinir lifleri duysal, sempatik ve parasempatik sinir liflerinin bir karışımıdır. Over, splanknik sinir lifleri yoluyla üst lomber vertebra segmentlerinden sempatik innervasyon ve vagus sinirleri yoluyla parasempatik innervasyon alır. Otonom aksonlar, over sinir pleksusu ve süperior ovaryan sinir yoluyla overe ulaşır (30).

Ağrı bildirimi az olan ovaryan endometrioze hastalarının, ilişkili sinir lifleriyle birlikte endometriotik lezyonlara sahip olma olasılığı çok düşüktür (31). Ancak başka bir çalışma, over endometrioze sinirlerin özellikle

yüksek yoğunluğunun (sinir/mm²) çok sayıda sempatik ve duyu siniri olduğunu göstermiştir (32).

Endometriozis hastalarında overde elektrofizyolojik aktivitelerinin yanı sıra foliküler aktiviteler de etkilenir. Overe ek olarak, endometriozis hastalarının isthmusunda sinir lifleri de azalır ve bu da nörotransmitterlerin anormal salınımına yol açar. Daha sonra tubaların düz kas kontraktilitesi ve siliyer atım aktivitesi etkilenir. Bu durum çeşitli faktörlere bağlı olarak normal kadın over fonksiyonunu değiştirmektedir. Over ve tubadaki işlev bozukluğu ise, endometriozisten etkilenen bazı kadınlarda infertiliteye yol açabilir (16).

Derin infiltran endometriozis (DE)

Hiperaljezi, “nöropatik ağrının” önemli bir özelliğidir ve şiddetli kronik pelvik ağrı sık görülür. DE, genellikle zengin innervasyona sahip anatomik bölgelerde gelişir. Tipik bölgeler rektovajinal septum, pararektal boşluk, uterosakral ligaman, rektum, üreterler, diyafram ve daha az yaygın olan diğer bölgelerdir. Sempatik ve duyu sinirler fizyolojik koşullar altında bu bölgelerde yaygın olarak dağılmıştır (16). NPY (Nöro Peptit-Y) nin immün ekspresyonu (sempatik lifler) ve VIP (Vazoaktif İntestinal Peptit) (parasempatik lifler) salınımı, DE’li kadınlarda uterosakral ligaman ve komşu bağ dokusunda oldukça yüksektir. Bağırsak endometriozis lezyonlarının içinde/yakınındaki sinir lifleri, özellikle mukozal ve kas tabakalarında bulunmakla birlikte sinir lifi yoğunluğu, diğer DE bölgeleriyle karşılaştırıldığında rektal lezyonlarda en yüksektir ve normal rektal duvarlardakinden altı kat daha yüksektir. Endometriozis ile ilişkili inflamasyonun şiddetlenmesi, bağırsak mikrobiyotasındaki ve inflamatuvar mikro çevredeki değişiklikler artan prostaglandin konsantrasyonu, endometriozis ile ilişkili ağrının daha şiddetli hale gelmesine neden olur. Bu faktörler daha büyük ağrıya katkıda bulunabilir. Daha sonra nöropod hücre ve sinaps etkileşimi ile ağrı sinyali beyne iletilir. Bu sonuç, DE’li kadınların, diğer endometriozis tipleri olan kadınlara göre daha fazla ağrı hissi yaşamasına neden olabilir (16).

III.Endometriozis ve Ağrıda Medikal Tedavi:

Endometrioziste medikal tedavinin amacı ağrı kontrolü ve fertilitenin iyileştirilmesinin yanı sıra, tekrarlanan cerrahi prosedürleri önlemek için semptomların ve lezyonların nüksetmesinin önlenmesidir. Endometrioziste cerrahi tedavi ürolojik, bağırsak, vasküler ve nörolojik komplikasyon riski ile ilişkilidir ve endometriozis lezyonlarının eksik eksizyonu durumunda ağrı tekrarlar veya devam edebilir. Şu anda medikal tedavi, endometriozisli kadınların çoğunda semptomları iyileştirmek, aynı zamanda cerrahi sonrası rekürrensi önlemek için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Uygun tedavinin seçimi hastanın ağrısının yoğunluğuna, yaşına, gebe kalma isteğine ve aynı zamanda hastalığın her hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisine bağlıdır. Endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltmak için kadınlara, NSAID'ler veya diğer analjezikler (tek başına ya da diğer tedaviler ile kombine edilerek) önerilebilir (ESHRE 2022 kılavuzu zayıf öneri)(33). Günümüzde hormonal tedaviler endometriozis tedavisinde en etkili ilaçlardır ve hastalıkta rol oynayan patojenik mekanizmalara etki etmektedirler. Tedavilerdeki amaç, ovaryan steroidogenezi bloke ederek anovulasyonu sağlamak ve döngüsel menstrüasyon kanamasını durdurmaktır. Mevcut hormonal tedaviler, hastalığı kesin olarak tedavi etmese de ameliyatı önlemek veya ertelemek ve hastalığı uzun vadede yönetmek için ağrı semptomlarını kontrol edebilmektedir. Birinci basamak hormonal tedaviler progestinleri ve KOK ları içerirken, ikinci basamak tedavi GnRH agonistleri (GnRH-a) ve antagonistleri ile içermektedir. Endometriozis tedavisine yönelik yeni hormonal ilaçlardan (aromataz inhibitörleri, seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM) araştırılan tedaviler arasındadır (4).

III.I. Gonadotropin salgılayan hormon agonistleri (GnRH-a)

GnRH agonistleri (GnRH-a) (goserelin, leuprolide, nafarelin, buserelin ve triptorelin), yıllardan beri endometriozis tedavisinde kullanılan ilaçlardır. GnRH reseptörlerine bağlanırlar ve tedavinin ilk 10 günü boyunca hipofiz

bezini LH ve FSH üretmesi için uyarırlar. Daha sonra bu ajanlara uzun süreli ve sürekli maruz kalma, GnRH reseptörlerinin down regülasyonuna neden olur, böylece LH ve FSH seviyeleri azalır. İndüklenen hipoöstrojenizm ve ardından gelen amenore durumu, endometriotik lezyonların gerilemesine yol açar. Birçok çalışma, GnRH-a'nın endometriozis ile ilişkili ağrıyı iyileştirdiğini göstermiştir ve GnRH agonistlerinin farklı dozlarda, rejimlerde ve uygulama yollarında kullanımını karşılaştıran 41 çalışmanın meta analizi, GnRH-a'nın plasebodan daha etkili ve diğer tedavi seçenekleri kadar etkili olduğunu bildirmektedir (34). Bununla birlikte, GnRH-a ile tedavi, amenore, vazomotor semptomlar, uyku bozukluğu, ürogenital atrofi ve artmış kemik mineral kaybı dahil olmak üzere önemli hipoöstrojenik yan etkilerle ilişkilidir. İlave tedavinin eklenmesinin (düşük dozda KOK'lar, tek başına östrojen veya progestinler, bifosfonatlar, tibolon veya raloksifen), ağrının giderilmesinin etkinliğini azaltmadan bu olumsuz etkileri azaltabilir. Add-back tedavisinin de eklenmesiyle başlangıçta 6 ay ile sınırlı olan GnRH-a uygulamasına daha uzun süre izin verilmektedir. Bazı klinik çalışmalar ve kohort çalışmaları, GnRH-a artı steroid ekleme tedavisinin 30 aydan 10 yıla kadar etkili olabileceğini göstermiştir.

III.II. Gonadotropin salgılayan hormon antagonistleri

GnRH antagonistleri, hipofiz reseptörleri için endojen GnRH ile rekabet ederek gonadotropin hormonu üretimini baskılar. GnRH-a'nın aksine, antagonistler terapötik etkinin hızlı bir şekilde başlamasına neden olurlar. Gastrointestinal proteolizi önleyen peptit olmayan yapısı nedeniyle oral yoldan uygulanma avantajına da sahiptirler.

Kısa etkili bir GnRH antagonisti olan Elagolix, yakın zamanda ABD'de endometriozis ile ilişkili orta ila şiddetli ağrının tedavisi için onaylanmıştır (36). Klasik GnRH ile karşılaştırıldığında Elagolix, endojen GnRH sinyalini bloke ederek LH ve FSH'nin doza bağlı baskılanmasına ve bunun sonucunda estradiol seviyelerinin modülasyonuna neden olur (36). Relugolix ve linzagolix, endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisi için klinik geliştirme aşamasında olan

iki yeni oral GnRH antagonistidir. Relugolix' in 12 hafta boyunca oral yoldan uygulanmasına ilişkin Faz 2, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, bazı yan etkilerle (sıcak basması, metroraji ve kemik mineral yoğunluğunda azalma) birlikte, 40 mg'lık dozda oral relugolix genel olarak iyi tolere edilebilir ve GnRH-a ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik ve güvenlik profili gösterir bulunmuştur (37). Bu açıdan bakıldığında GnRH antagonistlerinin ilerleyen süreçte endometrioziste progestin ve KOKlar gibi ilk basamak monoterapide kullanımını araştıran çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

III.III. Progestinler

Progestinler endometriotik odaklara farklı yollar aracılığıyla etki etmektedirler. Bunlardan ilki FSH ve LH salgısının azalması neticesinde ovaryan steroidogenezi baskılayarak anovulasyonun oluşturulması ve nispeten hipoöstrojenik durum ve endometriozisin baskılanmasına ve dismenorenin önlenmesine yardımcı olan amenore halinin oluşturulmasıdır. Diğer etkileri ise; endometrial psödodesidualizasyona neden olan antiöstrojenik etkiyi göstererek inflamatuvar yanıtı inhibe etmek, endometriotik hücrelerin apoptozunu tetiklemek, oksidatif stresi azaltmak, anjiyogenezi inhibe etmek ve matriks metalloproteinazların ekspresyonunu baskılamaktır. Progestinler, endometriozis tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir, çünkü ağrı skorlarını azaltmada GnRH agonistleri kadar etkilidirler ve daha düşük maliyete sahiptirler (2). Endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde en yaygın olarak kullanılan progestinler arasında dienogest (DNG), noretindron asetat (NETA) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) bulunmaktadır. Dienogest; Avrupa, Japonya, Avustralya ve Singapur'da onaylanırken, NETA ve MPA şu anda ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmaktadır. Alternatif progestin tedavisi seçenekleri arasında gestrinon, desogestrel, danazol, etonogestrel implant ve levonorgestrel intrauterin araç (LNG-IUD) yer almaktadır. Yan etkiler arasında metroraji, emosyonel labilite, kilo alımı ve kemik mineral dansitesinde azalma (depo MPA 'nın uzun süreli kullanımında)

bulunmaktadır. Literatürde bu yan etkilerin sık görülmesine rağmen nadiren tedaviyi bırakmaya neden olduğu ifade edilmektedir (38). Genel olarak, progestinler endometriozis tedavisinde güvenli ilaçlar olarak kabul görmektedir.

Dienogest (DNG)

Bir 19-nortestosteron türevi olan dienogest, mevcut en yeni progestindir ve endometriozis medikal tedavisi için kullanıma girmiştir ve uzun süreli tedavide endometriozise bağlı ağrı semptomlarını önemli ölçüde iyileştirmektedir (9).

Dienogest, endometriozis ile ilişkili pelvik ağrının tedavisinde en etkili alternatiflerden biridir. Farklı endometriozis fenotiplerine göre dienogest etkilerine bakılacak olursa, endometriomanın hem çapında hem de hacminde azalmayla ilişkili olduğu görülmüştür (39). 12 ay boyunca takip edilen ve ultrasonla tanımlanmış endometriomaları olan kadınlar arasında dienogest, endometriomaların hacmini başlangıç boyutuna göre %76'ya kadar azaltmış bulunmuştur. Ayrıca endometrioma boyutunda azalmanın yanı sıra kronik pelvik ağrı skorlarında da azalmayı sağlamıştır.

Angioni ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir vaka kontrol çalışmasında ise dienogest tek başına endometrioma boyutunu azaltma konusunda dienogest içeren kombine oral kontraseptiflerden daha üstün olduğu gösterilmiştir (40). Del Forno ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, endometrioması olan kadınlarda dienogest endometrioma boyutunu azalttığı, hem 6 hem de 12 aylık tedavi sonrası kronik ağrı semptomlarını azaltmada etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (9).

Sonografik olarak DE (bağırsak ve arka fornikte lezyonu bulunan) tanısı alan ve 12 ay boyunca dienogest ile tedavi edilen 30 kadını içeren prospektif bir kohort çalışmasında tedavi DE ile ilişkili ağrı semptomlarını (dismenore, disparoni, diskezi) gidermede etkili olmuş ve DIE nodüllerinin hacmini azaltmadan bile yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Dienogest ile tedavi edilen hastalarda ayrıca cinsel işlevsellikte ve yaşam kalitesinde iyileşme

görülmüştür (41). Uzun süreli dienogest tedavisinde, endometriozis ile ilişkili ağrının etkili bir şekilde azaldığı ve özellikle kemik mineral yoğunluğu (BMD) üzerinde ciddi olumsuz etki olmaksızın cerrahi sonrası rekürrens oranının azaldığı saptanmıştır. Bu nedenle dienogest endometriozise bağlı kronik ağrının uzun süreli tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından bakacak olursak dienogest ile yapılan çalışmalarda hasta memnuniyeti yüksek bulunmuştur. Dienogest ile tedavi süresi uzadıkça, amenoreye kadar uygun kanama paterni olan hasta sayısının arttığı gözlenmiştir. Dienogest, add back tedavi ile (17b-östradiol ve NETA kullanılarak yapılan ekleme tedavisi) verilen GnRH agonisti kadar endometrioziste cerrahi sonrası pelvik ağrı nüksü üzerine etkili ve tolere edilebilir bulunmuştur (42). Endometrioması olup opere edilen ve sonrasında 24 ay boyunca dienogest ile medikal tedavi gören kadınlar üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında hiçbir endometrioma nüksü izlenmemiştir (43). Bu nedenle dienogest cerrahi sonrası rekürrenste tekrarlanan ameliyat riskini azaltmak için de uygun tedavi olarak görünmektedir.

Noretindron asetat (NETA)

Diğer bir 19-nortestosteron türevi olan NETA ise endometriozisli kadınlarda ağrının giderilmesinde etkilidir. NETA, güçlü progestojenik etkilere ve androjenik aktiviteye sahiptir. Androjenik aktivitesi nedeniyle kilo alımı, akne vb. yan etkilere neden olabilir. Endometriozis tedavisi için NETA'nın (5 mg/gün) sürekli uygulanması ABD FDA tarafından onaylanmıştır (7). Düşük doz NETA da 2,5 mg/gün semptomatik rektovajinal endometriozis için etkili, tolere edilebilir ve ucuz bir ilk seçenek olarak kabul edilip kullanabilmektedir ve kronik pelvik ağrı VAS (vizüel analog skala) skorları üzerine etkilidir (44).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışma, NETA ile 5 yıllık tedavinin (2,5 mg/günden 5 mg/güne kadar) güvenli olduğunu ve rektovajinal endometriozisli kadınlar tarafından iyi tolere edildiğini ve vakaların %68,8'inin memnun veya çok memnun olduğunu göstermiştir. Düşük maliyeti ve iyi farmakolojik profili nedeniyle endometriozisin uzun süreli tedavisi için iyi bir seçenek olabilir (45).

Ağrı kontrolü açısından aynı etkinliğe rağmen, düşük dozda NETA'nın, uzun süreli KOK kullanımına kıyasla daha az yan etkiye sahip olduğu da bulunmuştur (46). Vercellini ve ark.'nın düşük doz NETA ile yeni teşhis edilen endometriozisli kadınlarda kullanılan birinci basamak ilaç olarak dienogest arasındaki karşılaştırma yaptığı çalışmada, tedavinin dienogest kullanıcılarının %80'ine kıyasla NETA kullanıcılarının %58'i tarafından iyi tolere edildiğini gösterilmiştir. Bununla birlikte, "NETA dirençli" rektovajinal endometriozisi olan ve semptomatik kadınlardan oluşan bir alt popülasyonda, dienogest ağrının tedavisinde ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde etkili olmuştur (47).

Medroksiprogesteron asetat (MPA)

MPA, intramüsküler ve subkutan yolla, oral veya depo şeklinde uygulanabilen bir 17-OH progesteron türevidir. MPA 'nın endometriozise bağlı ağrıyı azaltmada etkinliği yüksek olup FDA tarafından endometriozis tedavisinde endikasyonu verilen iki progestin preparatından biridir. MPA sürekli kullanımda azalmış kemik mineral dansitesi ve artmış kırık riski ile ilişkilidir. Bu nedenle FDA, yalnızca diğer yöntemlerin uygun olmaması veya kabul edilemez olması durumunda uygulanması gerektiğini önermiş ve maksimum kullanımını 2 yıl ile sınırlandırmıştır (48). MPA kemik mineral dansitesi üzerine olumsuz etkileri bilinen artık endometriozis medikal tedavisinde rutin kullanımda pek yeri olmasa da kullanım endikasyonu olan progestin türevlerinden biridir.

Diğer progestinler

Desogestrel

Desogestrel, endometriozise bağlı ağrı için etkili, güvenli ve düşük maliyetli bir tedavi olmakla birlikte iyi bir memnuniyet oranı vardır ve ayrıca yaşam kalitesinde de iyileşme sağlamaktadır. Kombine oral kontraseptif kullanan hastalar ve desogestrel kullanan hastaların karşılaştırıldığı bir İtalya

merkezli çalışmada yalnızca desogestrel (progesteron only pill) içeren hapla tedavi edilen hastalarda memnun hasta oranı daha yüksek bulunmuştur (49). Semptomatik rektovajinal endometriozisli kadınlarda desogestrel tedavisi, endometriozise bağlı gastrointestinal semptomlarda, kronik pelvik ağrıda ve derin dispareniye iyileşmeye neden olur. Yan etki olarak metroraji izlenmesi diğer progestinlerde olduğu gibi desogestrel kullanımı sırasında da bildirilen olumsuz etkilerden biridir (49).

Levonorgestrel rahim içi araç (LNG-IUD)

LNG-IUD endometriozis ve ağrı üzerine olan etkisi çeşitli randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmiş progestinlerden biridir. Levonorgestrel endometrioziste; endometrial glandüler atrofiyi ve stromanın desidual dönüşümünü indükleyerek, endometriyal hücre proliferasyonunu azaltarak, apoptotik aktiviteyi arttırarak etkinlik göstermektedir. LNG-IUD'nin peritoneal ve rektovajinal endometriozisin neden olduğu pelvik ağrı semptomlarını hafifletmede ve konservatif cerrahi sonrasında dismenore tekrarlama riskini azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (50). Endometriozis cerrahisi sonrası LNG-IUD kullanımı, operasyon sonrası önemli ölçüde daha medikal tedavi verilmeyen gruba kıyasla düşük dismenore nüks oranı ile ilişkili bulunmuştur.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, endometriozis için laparoskopik cerrahi sonrası dienogest tedavisine karşı LNG-IUD'nin etkinliği değerlendirildi. 6. ve 12. ayda, tedavi gruplarında ortalama ağrı skorları önemli ölçüde daha düşüktü ve her iki tedavide de kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük rekürrens oranı mevcuttur. Ayrıca LNG-IUD hastalarında daha düşük oranda tedavinin kesilmesi, LNG-IUD'nin postoperatif ağrı kontrolünde ve nüksetmeyi önlemede etkili olduğunu göstermektedir (51). Ancak ovaryan endometriozis yani endometrioma üzerine etkiye bakıldığında tekrarını önlemede ya hiç etki görülmedi ya da sınırlı bir etki gözlenmiştir.

Buna rağmen, konservatif cerrahi geçirmiş kadınlarda endometrioma nüksetmesinin önlenmesinde farklı hormonal rejimlerin etkinliğini değerlendiren bir meta-analiz, kohort çalışmaları arasında LNG-IUD 'nin en üst sırada yer aldığını göstermiştir (52).

Etonogestrel salgılayan subdermal implant (ENG-implant)

Endometriozisli kadınların tedavisinde etonogestrelli subdermal implantın (ENG-implant) kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmakla birlikte, kronik pelvik ağrı semptomlarına (dismenore, disparoni, diskezi) etkili olduğu bilinmektedir. (3). Endometrioziste alakalı kronik ağrı tedavisinde ENG implantının LND-IUD ye karşı etkinliğini değerlendiren bir randomize kontrollü çalışmada her iki kontraseptifin de endometrioziste pelvik ağrısı, dismenoreyi ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (53).

III.IV. Kombine oral kontraseptifler (KOK)

KOK'lar şu anda endometriozis tedavisi için genellikle endometriozis şüphesi olan ve hastalığın doğrulanmış bir cerrahi tanısı olmayan kadınlar için ampirik tedavi olarak kullanılmaktadır. Son ESHRE kılavuzuna göre endometriozis ile ilişkili disparoni, dismenore ve sıklık olmayan pelvik ağrının azaltılması için kadınlara, kombine oral kontraseptif (oral, vajinal halka veya trans dermal) reçete edilmesi güçlü öneri olarak önerilmektedir (33). Endometriozis tedavisinde KOK kullanımı iyi tolere edilebilir ve düşük maliyetlidir. KOK'ların endometriozis üzerindeki etkinliğine bakıldığında, endometriotik implantların desidualizasyonuna neden olduğunu ve hücre proliferasyonunu azalttığını görmekteyiz (4). Endometrioziste ağrı patofizyolojisinde etkili olan arasıdonik asidin prostaglandinlere metabolizmasını engeller, bu da pelvik ağrının azalmasında etkili olur. Son ESHRE kılavuzuna göre endometrioma ve endometriozis ile ilişkili semptom nüksünün sekonder önlenmesi için özellikle ovaryan endometriomanın cerrahi tedavisinden sonra hemen gebelik istemi olmayan kadınlarda uzun süreli örnek olarak da düşük doz kombine oral kontraseptif başlanması güçlü olmayan öneriler arasındadır (33).

Yine son ESHRE kılavuzunda endometriozis ile ilişkili dismenore şikâyeti olan kadınlara kombine hormonal kontraseptif haplar sürekli kullanım

şeklinde kullanılabileceği zayıf öneriler arasındadır (33). Endometrioziste medikal tedavilere hasta yanıtı hakkında yapılan bir sistematik derlemede tedavinin sonunda ağrı semptomları yaşayan hastaların oranı GnRH analogları veya progestinlerle karşılaştırıldığında KOK, vajinal halka ve yama ile daha yüksek bulunmuştur (54).

KOK'lar, endometrioziste ER ve PR değişiklikleri göz önüne alındığında, progesteron direnci varlığında östrojen baskınlığına neden olabilir (54). KOK'ların cerrahi sonrası endometriozis nüksetmesini önlediğini ve ağrı semptomlarının sıklığı ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, klinik pratikte yaygın kullanılan KOK'ların endometriozise bağlı ağrının tedavisindeki rolünü tam olarak değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

III.V. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Selektif östrojen reseptör modülatörleri olan SERM'ler etkinliğini hedef hücrelerdeki östrojen reseptörlerine (ER- α ve ER- β) bağlanarak bazı dokularda östrojen reseptör (ER) agonisti, bazılarında ER antagonisti olarak gösterirler. Güncel olarak da endometriozis tedavisi için önerilmekte ve araştırılmaktadır. Son ESHRE kılavuzunda SERM'ler GnRH agosit tedavisinin kemik mineral dansitesine olumsuz etkini önlemek amacıyla kullanılan add-back tedaviler arasındadır (33).

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için onay alan Raloksifen, kemikte östrojenik etkilere ve endometrium ve meme dokusunda antiöstrojenik etkilere sahiptir (3). Raloksifen ve endometriozis ile alakalı yapılan prospektif bir çalışmada cerrahi tedaviyi takiben endometriozise bağlı pelvik ağrısı olan hastalar 6 ay boyunca rastgele raloksifen veya plasebo grubuna ayrılmışlar ve çalışma sonunda raloksifen grubundaki kadınların, plasebo grubuna göre daha erken ağrı nüksü ve daha erken ameliyat deneyimi yaşadıkları saptanmıştır (55). Sonuçta SERMler endometriozis tedavisinde etkileri hakkında kısıtlı veriye sahip olduğumuz üzerinde çalışma yapılması gereken alternatiflerdir.

III.VI. Aromataz inhibitörleri

Aromataz, endometriotik lezyonlarda ve endometriozisli kadınların ötopik endometriyumunda eksprese edilir ve lokal östrojen salgılanmasına neden olur, bu da endometriotik lezyonların büyümesine, ağrının ve prostaglandin aracılı inflamasyonun başlamasına yol açmaktadır (56).

Aromataz inhibitörleri hem periferik hem de ovaryan östrojen sentezini bloke eder. Letrozol ve anastrozol gibi üçüncü nesil aromataz inhibitörlerinin endometriozis ile ilişkili ağrı semptomlarının şiddetini etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir; ancak bunların kullanımı kemik ve eklem ağrısı, kas ağrıları ve yorgunluk gibi çeşitli olumsuz olaylar nedeniyle sınırlıdır (57).

Son ESHRE kılavuzunda cerrahi ve diğer tıbbi tedavilere yanıt vermeyen endometriozis ile ilişkili ağrısı olan kadınlara, aromataz inhibitörlerinin reçete edilmesi önerilmektedir çünkü bunlar endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltmaktadırlar. Ayrıca aromataz inhibitörlerinin oral kontraseptiflerle, progestinlerle, GnRH agonistleri ve GnRH antagonistleri ile kombine edilerek reçete edilebileceği kılavuzun önerileri arasındadır (33). Kılavuzda güçlü öneri olarak; aromataz inhibitörlerinin uzun dönem etkilerine yönelik kanıt olmadığı ve ciddi yan etkileri nedeniyle (vajinal kuruluk, ateş basmaları, azalmış kemik mineral dansitesi) aromataz inhibitörlerinin sadece diğer cerrahi ve medikal tedavi seçeneklerine yanıt alınmadığında kadınlara reçete edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Bu yönleri göz önüne alındığında aromataz inhibitörleri, cerrahi ve diğer tıbbi tedavilere yanıt vermeyen endometriozis ile ilişkili ağrısı olan kadınlar için kullanılabilir (33).

III.VII. Danazol

Danazol, 17 α -etinil testosteronun bir türevidir ve 1971'den beri FDA tarafından endometriozis tedavisi için onaylanmıştır. Etkinliğini gonadotropin sekresyonunun inhibisyonu, ovaryan steroidogenezi baskılaması, immünolojik fonksiyonun modülasyonu, mitotik aktivitenin baskılanması ve endometriotik implant büyümesinin inhibisyonu yaparak göstermektedir (4). Danazol

endometriozise bağlı ağrının tedavisinde etkilidir. Ancak kullanımı androjenik etkiler (sebore, hipertrikoz, kilo alımı vb.) nedeniyle sınırlıdır.

Danazolün oral (400 ila 800 mg/gün ve vajinal (200 mg/gün) kullanım yolları mevcuttur. Derin endometriozis hastalarında ağrı semptomlarının önemli ölçüde azaldığı ve bu hastalarda daha az nüks ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (58). Düşük dozlarda ve vajinal uygulama yöntemiyle nadiren yan etkiler gözlenmekte, lipid parametreleri ve karaciğer fonksiyonlarının üzerine olumsuz etki görülmemektedir.

Bu çalışmanın amacı, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Endometriozis ve Kronik Pelvik Ağrı polikliniğine başvuran endometrioziste ağrı ve rekürrensin önlenmesi amacı ile medikal tedavi endikasyonu olan hastaların hali hazırda rutin olarak kullanılmakta olan iki farklı progesteron protokolünün kronik ağrı semptomlarına (dismenore ,disparoni, diskezi ve kronik pelvik ağrı) etkisinin nümerik skortlama sistemi puanları ile değeriendirilmesi, tedavi etkililiği ve rekürrens üzerine etkileri ve yan etki profilleri ve tolerabilitelerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Etik Kurul Onamı

Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun 13.06.2022 tarih ve E-66175679-514.05.01-783549 sayılı kararı ile etik kurul izni alınmıştır.

2. Hasta Seçim Protokolü

Nisan 2022 – Nisan 2023 tarihleri arasında endometrioziste ağrı tedavisi için BUÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kronik Pelvik Ağrı ve Endometriozis polikliniğine başvuran 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif randomize kontrollü araştırma olarak planlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Endometriozis ve Kronik Pelvik Ağrı polikliniğimize başvuran 18-40 yaş arası hastalar
2. Gebelik istemi olmayan hastalar
3. Endometriozis tanısı olan ve ağrı nedeniyle medikal supresyon endikasyonu alan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Progesteron kullanımı kontrendike olan hastalar
2. Kullanılan progesteron preparatları ve içeriğindeki etken maddelere karşı alerjik reaksiyon gelişmiş olan hastalar
3. Endometriozis beraberinde eşlik eden pelvik inflamatuvar hastalığa (PID) sahip olan hastalar

4. Daha önceden geçirilmiş cerrahi ile uterin malformasyon tanısı almış olan hastalar
5. Obstruktif genitoüriner ve gastrointestinal semptomları olup cerrahi tedavi endikasyonu almış hastalar

Endometriozis ve Kronik Pelvik Ağrı Polikliniğinde rutin olarak kullanılan progesteron tedavisi protokolleri şu şekildedir;

- 1- Menstrüel siklusun ikinci günü başlanılıp aralıksız devam edilen progesteron kullanımı (noretindron asetat 5 mg tablet p.o. 1x1 pozolojide)
- 2- Menstrüel siklusun ikinci günü başlanılıp aralıksız devam edilen progesteron kullanımı (dienogest 2 mg tablet p.o. 1x1 pozolojide)

3. Çalışma Protokolü ve Yöntem

Endometriozis ve Kronik Pelvik Ağrı polikliniğine başvuran ve ilgili öğretim üyeleri tarafından değerlendirilip medikal tedavi endikasyonu alan hastalar sistemdeki hastane protokol numaralarının son rakamına göre tek rakam 'noretindron asetat', çift rakam 'dienogest' olarak kullanılan iki tedavi protokolünden birine rastgele dağıtılmıştır. Hastalar ilk başvuru anında hasta dosyalarına kişisel ve demografik verileri, önceden aldıkları tedaviler süreleri ve bırakma nedenleri, varsa endometriozis nedeniyle geçirilmiş cerrahilerinin operasyon notları ve merkezleri ile kayıt altına alınmışlardır. Yapılan ultrasonografik değerlendirmeler ve detaylı fizik muayene ve laboratuvar testleriyle hastalar değerlendirilmiştir. Ultrasonografik değerlendirmede Uterus konturları, adenomyozis varlığı, adneksiyal alanın detaylı değerlendirilmesi endometrioma varlığı ve var olanlarda boyutu, douglas boşluğu değerlendirilmesi detaylıca yapılmıştır. Fizik muayene vajinal ve rektal muayeneyi içermekte olup hassasiyet, nodüler görünüm değerlendirilmiştir. Laboratuvar parametreleri yine endometriozis polikliniğinde rutin olarak baktığımız tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, tümör belirteçleri ve Anti Müllerian Hormon (AMH) seviyelerini içermektedir. Tüm bulgular her vizitte kayıt altına alınmıştır. Hastalar mevcut disparoni, dismenore, diskezi ve kronik pelvik ağrıları nedeniyle sorgulanmıştır. Hastalara var olan ağrı yakınmalarına VAS skorlaması kullanılarak ile 1-10 arası puan vermeleri istenerek puanlamalar kayıt altına alınmıştır. Yine ek olark eşlik eden gastrointestinal ve genitoüriner semptomlar hasta dosyasına not düşülmüştür.

Hastalar protokol numaralarına göre verilen progestinlerle tedavi halindeyken 6 ve 12. aylarda yeniden değerlendirilmiştir. Ayrıca her vizitte hastalara medikal tedavinin olası yan etkileri açısından değerlendirme yapılmıştır. Hastalara yan etkiler açısından da numerik skora sistemi ile 1-10 arasında puan vermeleri istenmiştir ve hasta dosyasına kaydedilmiştir. Yan etki nedeni ile tedaviyi bırakma durumu da olan hastalar detaylıca sorgulanmış ve hasta dosyasına kaydedilmiştir. Tüm kayıtlar tez sorumlu araştırmacısı tarafından veri tabanına her ziyaret sonrası kaydedilmiştir.

4. İstatistiksel Analiz

Çözümlemede tanımlayıcı testlerden sayı (n), yüzde (%), ortalama ($\bar{X}$) ve standart sapmadan ($\pm ss$) yararlanılmıştır. Dağılımların normalliği Kolmogorov–Smirnov test ile sınanmış, nonparametrik dağılım elde edilen veriler için iki bağımsız grup ortalamasının karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla bağımlı grup ortalamalarının karşılaştırmalarında Friedman testinden yararlanılmış, iki bağımlı grup arasındaki farkın kaynağı Wilcoxon Signed Ranks testi ile araştırılmıştır. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Exact test uygulanmıştır. Üç ve daha fazla bağımlı grup oranlarının karşılaştırmasında Cochran's Q testi kullanılmış, iki bağımlı grup arasındaki farkın kaynağı McNemar testi ile incelenmiştir. Veriler SPSS 26.0 istatistik paket programında analiz edilmiş, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 40 dienogest, 30 NETA grubunda olmak üzere toplam 70 hasta dahil edilmiştir. Tablo 1’de Hastaların NETA ve dienogest kullanım durumuna göre demografik özellikleri ile ilgili ortalamaların karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 1.Hastaların NETA ve dienogest kullanım durumuna göre demografik özellikleri ile ilgili ortalamaların karşılaştırması

Değişkenler	NETA (n=30)		Dienogest (n=40)		Test değeri	p ¹
	$\bar{x} \pm ss$	Sıra ort.	$\bar{x} \pm ss$	Sıra ort.		
Yaş	30,87±7,11	36,72	30,35±6,10	34,59	-0,434	0,664
Gravida	1,17±1,53	37,10	0,85±1,21	34,30	-0,634	0,526
Parite (N=30, D=39)	0,97±1,38	35,85	0,74±1,07	34,35	-0,349	0,727
Abortus	0,10±0,31	35,85	0,15±0,53	35,24	-0,257	0,797
Yaşayan çocuk sayısı	1,00±1,31	37,15	0,70±0,94	34,26	-0,655	0,513
Boy (N=28, D=37)	162,43±6,26	33,39	162,19±6,65	32,70	-0,146	0,884
Kilo (N=28, D=37)	61,39±13,91	31,79	62,62±13,59	33,92	-0,451	0,652
BKİ (N=28, D=37)	23,40±5,84	31,07	23,85±5,18	34,46	-0,715	0,474

¹Mann–Whitney U test. N: NETA, D: Dienogest, BKİ: Beden kütle indeksi

NETA ve dienogest kullanan hastaların yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, boy, kilo ve beden kütle indeksi (BKİ) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 2’de Hastaların NETA ve dienogest kullanım durumuna göre demografik özellikleri ile ilgili oranların karşılaştırması sunulmuştur.

Tablo 2. Hastaların NETA ve dienogest kullanım durumuna göre demografik özellikleri ile ilgili oranların karşılaştırması

Değişkenler	NETA (n=30)		Dienogest (n=40)		Test değeri	p ¹
	n	%	n	%		
Medeni durum						
Evli	14	41,2	20	58,8	0,076	0,782
Bekar	16	44,4	20	55,6		
Sigara						
Kullanıyor	4	30,8	9	69,2	0,953	0,329
Kullanmıyor	26	45,6	31	54,4		
Alkol						
Kullanıyor	0	0,0	0	0,0	—	—
Kullanmıyor	30	42,9	40	57,1		
Diğer alışkanlıklar						
Var	0	0,0	0	0,0	—	—
Yok	30	42,9	40	57,1		
Sistemik hastalık varlığı						
Yok	21	40,4	31	59,6	0,505	0,477
Var	9	50,0	9	50,0		
Sistemik hastalıklar (n=9)						
Hipotiroidi	3	37,5	5	62,5	—	—
Migren	1	33,3	2	66,7		
Vertigo	0	0,0	1	100,0		
Hipertansiyon	1	100,0	0	0,0		
Diabetes Mellitus	0	0,0	1	100,0		
Sistemik Lupus Eritematozus	1	100,0	0	0,0		
Immün trombositopenik purpura	1	100,0	0	0,0		
Aritmi	2	100,0	0	0,0		
Kullandığı ilaç						
Kullanıyor	4	36,4	7	63,6	0,225	0,747 ²
Kullanmıyor	26	44,1	33	55,9		
Operasyon öyküsü						
Var	10	45,5	12	54,5	0,088	0,766
Yok	20	41,7	28	58,3		
Alerji						
Var	0	0,0	1	100,0	—	—
Yok	30	43,5	39	56,5		
Önceki medikal tedavi						
Var	10	50,0	10	50,0	0,583	0,445
Yok	20	40,0	30	60,0		
Önceki geçirilmiş cerrahi						
Var	8	38,1	13	61,9	0,278	0,598
Yok	22	44,9	27	55,1		

¹Pearson ki-kare testi. ²Fisher's exact test.

NETA ve dienogest kullanan hastaların medeni durumu, sigara ve alkol kullanım durumu, diğer alışkanlık varlığı, sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, operasyon öyküsü, alerji, önceki medikal tedavi ve önceki geçirilmiş cerrahi durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 3'te Hastaların tedavi başlangıcında (sıfırıncı ayda) NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamaların karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların tedavi başlangıcında (sıfırıncı ayda) NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamaların karşılaştırması

Değişkenler	NETA (n=30)		Dienogest (n=40)		Test değeri	p ¹
	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.		
Dismenore	7,43±2,92	37,35	7,23±2,87	34,11	-0,670	0,503
Disparoni	4,00±4,04	35,80	3,90±3,55	35,28	-0,111	0,912
Diskezi	1,97±3,11	35,72	1,85±2,99	35,34	-0,092	0,926
KPA	4,97±3,80	38,22	4,18±3,15	33,46	-0,981	0,326
Sağ over endometrioma	1,63±2,06	35,63	1,65±2,19	35,40	-0,053	0,958
Sol over endometrioma	2,50±2,18	35,22	2,60±2,28	35,71	-0,104	0,917
AMH (N=28, D=37)	2,78±2,53	34,55	2,33±2,09	31,82	-0,576	0,564
CA125 (N=28, D=37)	58,18±55,97	30,29	65,46±53,20	35,05	-1,007	0,314
CA199 (N=28, D=36)	24,46±22,46	35,05	24,39±34,23	30,51	-0,970	0,332
CRP (N=28, D=36)	2,38±1,42	33,93	2,08±0,50	31,39	-1,290	0,197
WBC (N=27, D=34)	7,74±2,08	31,09	7,69±2,28	30,93	-0,037	0,971
HGB (N=26, D=34)	12,20±1,03	33,19	11,97±1,14	28,44	-1,067	0,286
PLT (N=27, D=34)	254,33±76,04	27,89	266,50±71,75	33,47	-1,220	0,222
LDL (N=25, D=30)	110,08±34,13	27,92	109,00±25,84	28,07	-0,034	0,973
HDL (N=25, D=31)	58,36±13,62	26,14	62,13±14,44	30,40	-0,973	0,330
Trigliserid (N=25, D=31)	97,20±67,25	25,80	97,58±41,07	30,68	-1,113	0,266
AST (N=27, D=33)	14,81±4,38	26,74	16,52±4,49	33,58	-1,514	0,130
ALT (N=27, D=33)	13,85±7,09	29,15	14,30±6,18	31,61	-0,546	0,585
Total kolesterol (N=25, D=31)	184,16±46,12	26,92	184,74±28,97	29,77	-0,651	0,515

¹Mann-Whitney U test. N: NETA, D: Dienogest, KPA: Kronik pelvik ağrı, AMH: Antimüllerian hormon, CA125: Karbonhidrat antijeni 125, CA19.9: Karbonhidrat antijeni 19.9, CRP: Serum reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz

NETA ve dienogest kullanan hastaların dismenore, disparoni, diskezi, kronik pelvik ağrı (KPA), sağ ve sol over endometrioma, AMH, karbonhidrat antijeni 125 (CA125), karbonhidrat antijeni 19.9 (CA19.9), CRP (serum reaktif protein), beyaz kan

hücresi (WBC), hemoglobin (HGB), platelet (PLT), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT) ve total kolesterol düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4'te Hastaların tedavi başlangıcında (sıfırinci ayda) NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik bulguları ile ilgili oranların karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların tedavi başlangıcında (sıfırinci ayda) NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik bulguları ile ilgili oranların karşılaştırması

Değişkenler	NETA (n=30)		Dienogest (n=40)		Test değeri	p ¹
	n	%	n	%		
GÜSB						
Var	0	0,0	0	0,0	—	—
Yok	30	42,9	40	57,1		
GİSB						
Var	0	0,0	3	100,0	—	—
Yok	30	44,8	37	55,2		
Uterus						
Normal	9	36,0	16	64,0	0,747	0,388
Adenomyozis varlığı	21	46,7	24	53,3		
Hassasiyet						
Var	19	38,8	30	61,2	1,111	0,292
Yok	11	52,4	10	47,6		
BMD						
Normal	18	42,9	24	57,1	0,664	0,486 ²
Osteopeni	7	46,7	8	53,3		
Osteoporoz	2	66,7	1	33,3		

¹Pearson ki-kare testi. ²Fisher's exact test. GÜSB: Genitoüriner sistem bulguları, GİSB: Gastrointestinal sistem bulguları, BMD: Kemik mineral dansitesi

NETA ve dienogest kullanan hastaların genitoüriner sistem bulguları (GÜSB) ve gastrointestinal sistem bulguları (GİSB), uterusun adenomyotik olma durumu, hassasiyet ve BMD (kemik mineral dansitesi) durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5'te NETA ve dienogest kullanan hastaların jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamalarının sıfırinci, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması sunulmuştur.

Tablo 5. NETA ve Dienogest kullanan hastaların jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamalarının sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması

Değişkenler	N	NETA		Test değeri	p ²	N	Dienogest		Test değeri	p ²
		$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.				$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.		
Dismenore_0.ay	16	7,69±2,80	2,94	30,000	0,000***1	18	7,78±2,56	2,94	34,000	0,000***1
Dismenore_6.ay	16	0,00±0,00	1,53			18	0,00±0,00	1,53		
Dismenore_12.ay	16	0,00±0,00	1,53			18	0,00±0,00	1,53		
Dismenore_0.ay	24	7,00±3,04	11,50	-4,124	0,000***	28	7,29±2,64	14,00	-4,566	0,000***
Dismenore_6.ay	24	0,00±0,00	0,00			28	0,00±0,00	0,00		
Dismenore_0.ay	16	7,69±2,80	8,00	-3,432	0,001***	18	7,78±2,56	9,00	-3,657	0,000***
Dismenore_12.ay	16	0,00±0,00	0,00			18	0,00±0,00	0,00		
Dismenore_6.ay	16	0,00±0,00	0,00	0,000	1,000	18	0,00±0,00	0,00	0,000	1,000
Dismenore_12.ay	16	0,00±0,00	0,00			18	0,00±0,00	0,00		
Disparoni_0.ay	14	3,29±4,05	2,39	9,579	0,008**1	17	4,06±3,82	2,53	15,438	0,000***1
Disparoni_6.ay	14	0,43±1,60	1,79			17	0,82±1,85	1,79		
Disparoni_12.ay	14	0,43±1,60	1,82			17	0,35±1,46	1,68		
Disparoni_0.ay	22	4,27±4,21	6,50	-3,072	0,002**	28	3,32±3,41	8,00	-3,417	0,001**
Disparoni_6.ay	22	0,95±2,52	0,00			28	0,50±1,48	0,00		
Disparoni_0.ay	16	2,88±3,93	3,00	-2,060	0,039*	18	3,83±3,82	5,00	-2,680	0,007**
Disparoni_12.ay	16	0,38±1,50	0,00			18	0,33±1,41	0,00		
Disparoni_6.ay	14	0,43±1,60	1,50	0,000	1,000	17	0,82±1,85	2,00	-0,368	0,713
Disparoni_12.ay	14	0,43±1,60	1,50			17	0,35±1,46	4,00		
Diskezi_0.ay	16	1,69±3,22	2,25	7,538	0,023*1	18	1,39±2,79	2,22	8,000	0,018*1
Diskezi_6.ay	16	0,25±1,00	1,91			18	0,00±0,00	1,89		
Diskezi_12.ay	16	0,00±0,00	1,84			18	0,00±0,00	1,89		
Diskezi_0.ay	22	1,41±2,87	3,20	-1,156	0,248	27	1,93±2,91	5,50	-2,814	0,005**
Diskezi_6.ay	22	0,59±2,06	5,00			27	0,00±0,00	0,00		

Diskezi_0.ay	16	1,69±3,22	2,50	-1,826	0,068	18	1,39±2,79	2,50	-1,841	0,066
Diskezi_12.ay	16	0,00±0,00	0,00			18	0,00±0,00	0,00		
Diskezi_6.ay	16	0,25±1,00	1,00	-1,000	0,317	18	0,00±0,00	0,00	0,000	1,000
Diskezi_12.ay	16	0,00±0,00	0,00			18	0,00±0,00	0,00		
KPA_0.ay	16	5,06±3,91	2,63	14,000	0,001***	18	4,44±2,87	2,81	27,362	0,000***
KPA_6.ay	16	0,81±1,76	1,66			18	0,67±1,64	1,69		
KPA_12.ay	16	1,06±2,43	1,72			18	0,00±0,00	1,50		
KPA_0.ay	22	4,45±3,95	9,89	-2,318	0,020*	27	4,37±3,00	10,00	-3,839	0,000***
KPA_6.ay	22	1,41±2,54	8,13			27	0,81±1,66	0,00		
KPA_0.ay	16	5,06±3,91	6,40	-2,770	0,006**	18	4,44±2,87	8,00	-3,424	0,001**
KPA_12.ay	16	1,06±2,43	2,00			18	0,00±0,00	0,00		
KPA_6.ay	16	0,81±1,76	3,00	-0,316	0,752	18	0,67±1,64	2,00	-1,633	0,102
KPA_12.ay	16	1,06±2,43	4,00			18	0,00±0,00	0,00		
Sağ over endometrioma_0.ay	13	1,15±1,86	1,88	0,839	0,657 ¹	17	1,41±2,15	2,00	2,483	0,289 ¹
Sağ over endometrioma_6.ay	13	1,50±1,96	2,15			17	2,12±2,69	2,18		
Sağ over endometrioma_12.ay	13	1,08±1,80	1,96			17	1,65±2,47	1,82		
Sağ over endometrioma_0.ay	21	1,57±2,01	6,00	-0,178	0,858	27	1,67±2,27	4,67	-0,868	0,385
Sağ over endometrioma_6.ay	21	1,64±2,04	4,20			27	2,15±2,35	8,33		
Sağ over endometrioma_0.ay	13	1,15±1,86	5,00	-0,170	0,865	17	1,41±2,15	3,40	-0,141	0,888
Sağ over endometrioma_12.ay	13	1,08±1,80	3,25			17	1,65±2,47	6,33		
Sağ over endometrioma_6.ay	13	1,50±1,96	3,50	-0,742	0,458	17	2,12±2,69	3,20	-1,166	0,244

Sağ over endometrioma_12.ay	13	1,08±1,80	3,50			17	1,65±2,47	5,00		
Sol over endometrioma_0.ay	13	2,46±2,33	2,54	12,074	0,002**¹	16	2,94±2,49	2,38	6,698	0,035*¹
Sol over endometrioma_6.ay	13	0,31±0,75	1,58			16	1,44±1,36	1,63		
Sol over endometrioma_12.ay	13	1,08±1,80	1,88			16	2,28±1,44	2,00		
Sol over endometrioma_0.ay	21	3,05±2,09	7,00	-3,219	0,001**	26	2,50±2,35	8,04	-2,093 ^b	0,036*
Sol over endometrioma_6.ay	21	1,10±1,76	0,00			26	1,58±1,60	7,83		
Sol over endometrioma_0.ay	13	2,46±2,33	4,93	-2,328	0,020*	17	2,94±2,41	5,64	-1,227	0,220
Sol over endometrioma_12.ay	13	1,08±1,80	1,50			17	2,32±1,40	5,17		
Sol over endometrioma_6.ay	13	0,31±0,75	0,00	-1,604	0,109	16	1,44±1,36	3,17	-1,852	0,064
Sol over endometrioma_12.ay	13	1,08±1,80	2,00			16	2,28±1,44	6,50		

¹Friedman Testi. ²Wilcoxon Signed Ranks Test. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. N: NETA, D: Dienogest, KPA: Kronik pelvik ağrı

Tablo 5'te NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki dismenore puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$). Farkın kaynağı araştırıldığında; NETA kullanan hastaların altıncı aydaki ($N=24$, $\bar{X}\pm ss$: $0,00\pm 0,00$, $p=0,000$) dismenore puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=24$, $\bar{X}\pm ss$: $7,00\pm 3,04$, $p=0,000$) ve on ikinci aydaki ($N=16$, $\bar{X}\pm ss$: $0,00\pm 0,00$, $p=0,001$) dismenore puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=16$, $\bar{X}\pm ss$: $7,69\pm 2,80$, $p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir. NETA kullanan hastaların altıncı ve on ikinci aydaki dismenore puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki disparoni puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,008$). Farkın kaynağı araştırıldığında; NETA kullanan hastaların altıncı aydaki ($N=22$, $\bar{X}\pm ss$: $0,95\pm 2,52$, $p=0,002$) disparoni puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=22$, $\bar{X}\pm ss$: $4,27\pm 4,21$, $p=0,002$) ve on ikinci aydaki ($N=16$, $\bar{X}\pm ss$: $0,38\pm 1,50$, $p=0,002$) disparoni puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=16$, $\bar{X}\pm ss$: $2,88\pm 3,93$, $p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir. NETA kullanan hastaların altıncı ve on ikinci aydaki disparoni puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenememiştir ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki diskezi puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,023$). Farkın kaynağı araştırıldığında; NETA kullanan hastaların sıfırncı ay ile altıncı ay, sıfırncı ay ile on ikinci ay ve altıncı ay ile on ikinci ay diskezi puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki KPA puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ($p=0,001$). Farkın kaynağı araştırıldığında; NETA kullanan hastaların altıncı aydaki ($N=22$, $\bar{X}\pm ss$: $1,41\pm 2,54$, $p=0,020$) KPA puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=22$, $\bar{X}\pm ss$: $4,45\pm 3,95$, $p=0,020$) ve on ikinci aydaki ($N=16$, $\bar{X}\pm ss$: $1,06\pm 2,43$, $p=0,006$) KPA puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=16$, $\bar{X}\pm ss$: $5,06\pm 3,91$, $p=0,006$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir. NETA kullanan hastaların altıncı ve on ikinci aydaki KPA puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki sol over endometrioma çapı puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ($p=0,002$). Farkın kaynağı araştırıldığında; NETA kullanan hastaların altıncı aydaki ($N=21$, $\bar{X}\pm ss$: $1,10\pm 1,76$, $p=0,001$) sol over endometrioma çapı ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=21$, $\bar{X}\pm ss$: $3,05\pm 2,09$, $p=0,001$) ve on ikinci aydaki ($N=13$, $\bar{X}\pm ss$: $1,08\pm 1,80$, $p=0,020$) sol over endometrioma çapı ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=13$, $\bar{X}\pm ss$: $2,46\pm 2,33$, $p=0,020$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. NETA kullanan hastaların altıncı ve on ikinci aydaki sol over endometrioma çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki sağ over endometrioma çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Üç bağımlı grup ortalamasının ikili karşılaştırmaları gözlem sayılarının farklı olması nedeniyle incelenmiştir. Ancak sıfırncı ay ile altıncı ay ($p>0,05$), sıfırncı ay ile on ikinci ay ($p>0,05$) ve altıncı ay ile on ikinci ay ($p>0,05$) sağ over endometrioma çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Dienogest kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki dismenore puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p=0,000$). Farkın kaynağı araştırıldığında; Dienogest kullanan hastaların altıncı aydaki ($N=28$, $\bar{X}\pm ss$: $0,00\pm 0,00$, $p=0,000$) dismenore puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=28$, $\bar{X}\pm ss$: $7,29\pm 2,64$, $p=0,000$) ve on ikinci aydaki ($N=18$, $\bar{X}\pm ss$: $0,00\pm 0,00$, $p=0,000$) dismenore puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=18$, $\bar{X}\pm ss$: $7,78\pm 2,56$, $p=0,000$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir. Dienogest kullanan hastaların altıncı ve on ikinci aydaki dismenore puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Dienogest kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki disparoni puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,000$). Farkın kaynağı araştırıldığında; Dienogest kullanan hastaların altıncı aydaki ($N=28$, $\bar{X}\pm ss$: $0,50\pm 1,48$, $p=0,001$) disparoni puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=28$, $\bar{X}\pm ss$: $3,32\pm 3,41$, $p=0,001$) ve on ikinci aydaki ($N=18$, $\bar{X}\pm ss$: $0,33\pm 1,41$, $p=0,007$) disparoni puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=18$, $\bar{X}\pm ss$: $3,83\pm 3,82$, $p=0,007$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir. Dienogest kullanan hastaların

altıncı ve on ikinci aydaki disparoni puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenememiştir ($p>0,05$).

Dienogest kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki diskezi puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,018$). Farkın kaynağı araştırıldığında; Dienogest kullanan hastaların altıncı aydaki ($N=27$, $\bar{X}\pm ss$: $0,00\pm 0,00$) diskezi puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=27$, $\bar{X}\pm ss$: $1,93\pm 2,91$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir ($p=0,005$). Dienogest kullanan hastaların sıfırncı ay ile on ikinci ay ve altıncı ay ile on ikinci ay diskezi puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Dienogest kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki KPA puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$). Farkın kaynağı araştırıldığında; Dienogest kullanan hastaların altıncı aydaki ($N=27$, $\bar{X}\pm ss$: $0,81\pm 1,66$, $p=0,000$) KPA puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=27$, $\bar{X}\pm ss$: $4,37\pm 3,00$, $p=0,000$) ve on ikinci aydaki ($N=18$, $\bar{X}\pm ss$: $0,00\pm 0,00$, $p=0,001$) KPA puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=18$, $\bar{X}\pm ss$: $4,44\pm 2,87$, $p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir. Dienogest kullanan hastaların altıncı ve on ikinci aydaki KPA puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Dienogest kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki sol over endometrioma çapı puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ($p=0,035$). Farkın kaynağı araştırıldığında; Dienogest kullanan hastaların altıncı aydaki sol over endometrioma çapı ortalaması ($N=26$, $\bar{X}\pm ss$: $1,58\pm 1,60$) sıfırncı aya göre ($N=26$, $\bar{X}\pm ss$: $2,50\pm 2,35$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,036$). Dienogest kullanan hastaların sıfırncı ay ile on ikinci ay ve altıncı ay ile on ikinci ay sol over endometrioma çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Dienogest kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki sağ over endometrioma çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Üç bağımlı grup ortalamasının ikili karşılaştırmaları gözlem sayılarının farklı olması nedeniyle incelenmiştir. Ancak sıfırncı ay ile altıncı ay, sıfırncı ay ile on ikinci ay ve altıncı ay ile on ikinci ay sağ over endometrioma çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6’da NETA ve dienogest kullanan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamalarının sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması verilmiştir.



Tablo 6. NETA ve dienogest kullanan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamalarının sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması

Değişkenler	N	NETA		Test değeri	p ²	N	Dienogest		Test değeri	p ²
		$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.				$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.		
AMH_0.ay	13	3,21±2,79	2,38	7,840	0,020 ^{*1}	16	1,78±1,45	2,28	2,393	0,302 ¹
AMH_6.ay	13	2,78±2,35	2,23			16	1,69±1,66	1,97		
AMH_12.ay	13	1,92±1,75	1,38			16	1,37±1,72	1,75		
AMH_0.ay	20	3,04±2,76	10,64	-1,917	0,055	21	1,73±1,46	9,58	-1,285	0,199
AMH_6.ay	20	2,53±2,30	6,00			21	1,63±1,63	9,33		
AMH_0.ay	14	3,24±2,68	9,00	-2,920	0,004 ^{**}	16	1,78±1,45	9,09	-1,655	0,098
AMH_12.ay	14	2,04±1,73	2,00			16	1,37±1,72	7,20		
AMH_6.ay	13	2,78±2,35	7,14	-2,307	0,021 [*]	16	1,69±1,66	9,67	-0,982	0,326
AMH_12.ay	13	1,92±1,75	6,25			16	1,37±1,72	7,00		
CA125_0.ay	14	56,00±50,87	2,61	12,340	0,002 ^{***1}	16	62,88±49,63	2,53	7,000	0,030 ^{*1}
CA125_6.ay	14	60,14±100,00	2,07			16	38,44±31,76	1,75		
CA125_12.ay	14	23,41±17,07	1,32			16	38,31±43,49	1,72		
CA125_0.ay	20	57,50±54,66	8,50	-1,903	0,057	21	60,19±43,37	11,43	-3,079	0,002 ^{**}
CA125_6.ay	20	52,05±85,10	6,63			21	39,43±29,69	4,63		
CA125_0.ay	15	62,67±55,40	7,50	-3,297	0,001 ^{**}	17	60,76±48,84	9,65	-2,321	0,020 [*]
CA125_12.ay	15	25,79±18,84	0,00			17	36,59±42,71	6,88		
CA125_6.ay	14	60,14±100,00	8,50	-2,043	0,041 [*]	16	38,44±31,76	8,13	-0,285	0,776
CA125_12.ay	14	23,41±17,07	5,00			16	38,31±43,49	7,86		
CA199_0.ay	13	27,92±24,32	2,46	4,844	0,089 ¹	16	21,69±33,92	1,88	0,490	0,783 ¹
CA199_6.ay	13	35,38±62,75	1,73			16	25,00±29,65	2,06		
CA199_12.ay	13	18,85±16,01	1,81			16	22,25±26,36	2,06		
CA199_0.ay	18	26,17±21,53	6,92	-1,915	0,055	19	22,11±31,67	6,33	-0,525	0,600
CA199_6.ay	18	29,83±53,82	11,00			19	24,53±27,58	7,57		
CA199_0.ay	15	26,07±23,48	6,78	-1,726	0,084	17	22,35±32,96	7,67	-0,035	0,972

CA199_12.ay	15	18,20±15,60	5,67			17	22,47±25,54	6,43		
CA199_6.ay	13	35,38±62,75	7,90	-0,578	0,563	16	25,00±29,65	9,00	-1,177	0,239
CA199_12.ay	13	18,85±16,01	4,42			16	22,25±26,36	4,00		
CRP_0.ay	14	2,04±0,13	2,00	2,000	0,368 ¹	15	2,20±0,77	2,00	0,000	1,000 ¹
CRP_6.ay	14	2,00±0,00	1,89			15	2,09±0,34	2,00		
CRP_12.ay	14	2,18±0,52	2,11			15	2,20±0,77	2,00		
CRP_0.ay	19	2,18±0,69	1,50	0,000	1,000	21	2,14±0,65	2,00	-0,447	0,655
CRP_6.ay	19	2,37±1,61	3,00			21	2,06±0,28	1,00		
CRP_0.ay	15	2,03±0,13	1,00	-1,069	0,285	16	2,19±0,75	1,50	0,000	1,000
CRP_12.ay	15	2,17±0,50	2,50			16	2,19±0,75	1,50		
CRP_6.ay	14	2,00±0,00	0,00	-1,342	0,180	15	2,09±0,34	1,00	-0,447	0,655
CRP_12.ay	14	2,18±0,52	1,50			15	2,20±0,77	2,00		
WBC_0.ay	14	7,57±2,34	2,18	1,020	0,600 ¹	13	8,54±2,26	2,00	0,044	0,978 ¹
WBC_6.ay	14	7,74±2,93	2,00			13	8,20±0,97	1,96		
WBC_12.ay	14	7,03±2,42	1,82			13	8,42±1,61	2,04		
WBC_0.ay	19	7,58±2,17	7,63	-0,057	0,954	17	8,06±2,44	7,67	-0,035	0,972
WBC_6.ay	19	7,57±2,73	8,43			17	7,98±1,32	6,43		
WBC_0.ay	15	7,70±2,31	7,10	-1,197	0,231	15	8,20±2,27	7,42	-0,070	0,944
WBC_12.ay	15	7,16±2,39	8,50			15	8,16±1,73	6,64		
WBC_6.ay	14	7,74±2,93	7,83	-0,642	0,521	13	8,20±0,97	6,60	-0,565	0,572
WBC_12.ay	14	7,03±2,42	5,17			13	8,42±1,61	4,40		
HGB_0.ay	13	12,07±1,17	1,31	11,511	0,003 ^{***1}	13	12,13±1,16	1,73	4,537	0,103 ¹
HGB_6.ay	13	12,73±1,39	2,19			13	12,25±1,30	1,85		
HGB_12.ay	13	13,05±0,99	2,50			13	12,85±0,95	2,42		
HGB_0.ay	18	12,23±1,12	12,17	-1,369	0,171	17	11,86±1,23	3,50	-1,693	0,090
HGB_6.ay	18	12,72±1,40	6,96			17	12,19±1,28	7,43		

HGB_0.ay	14	12,14±1,16	3,00	-2,960	0,003*** ¹	15	12,05±1,12	8,00	-2,064	0,039*
HGB_12.ay	14	13,26±1,24	8,25			15	12,88±0,89	6,82		
HGB_6.ay	14	12,75±1,34	4,25	-1,338	0,181	13	12,25±1,30	3,67	-1,682	0,093
HGB_12.ay	14	13,04±0,96	4,58			13	12,85±0,95	6,29		
PLT_0.ay	14	270,29±74,85	2,21	3,569	0,168 ¹	13	264,77±80,71	2,42	4,440	0,109 ¹
PLT_6.ay	14	270,64±85,40	2,18			13	244,23±72,62	1,62		
PLT_12.ay	14	255,00±56,55	1,61			13	253,08±47,57	1,96		
PLT_0.ay	19	258,74±75,11	10,11	-0,686	0,492	17	249,82±77,52	7,54	-1,552	0,121
PLT_6.ay	19	254,00±81,81	7,75			17	236,59±66,20	12,67		
PLT_0.ay	15	274,80±74,22	8,82	-2,103	0,035*	15	262,00±82,58	9,67	-1,534	0,125
PLT_12.ay	15	251,73±55,94	5,75			15	247,53±48,41	5,50		
PLT_6.ay	14	270,64±85,40	5,75	-1,156	0,248	13	244,23±72,62	6,60	-0,471	0,638
PLT_12.ay	14	255,00±56,55	6,67			13	253,08±47,57	6,43		
LDL_0.ay	10	109,40±32,74	1,70	2,263	0,323 ¹	14	103,00±25,10	1,93	1,000	0,607 ¹
LDL_6.ay	10	118,60±26,53	1,95			14	102,14±28,17	1,86		
LDL_12.ay	10	126,30±35,45	2,35			14	110,21±27,60	2,21		
LDL_0.ay	16	113,31±36,97	6,69	-0,369	0,712	16	101,13±24,15	8,00	-0,220	0,826
LDL_6.ay	16	117,56±30,55	9,50			16	100,38±26,87	7,00		
LDL_0.ay	12	113,92±33,00	5,00	-1,156	0,248	16	101,81±24,10	6,08	-1,629	0,103
LDL_12.ay	12	120,75±35,43	6,57			16	110,94±26,69	9,95		
LDL_6.ay	10	118,60±26,53	5,25	-0,663	0,508	14	102,14±28,17	8,30	-0,691	0,490
LDL_12.ay	10	126,30±35,45	5,67			14	110,21±27,60	7,06		
HDL_0.ay	11	56,36±13,29	2,73	9,897	0,007*** ¹	14	64,86±16,20	2,43	5,709	0,058 ¹
HDL_6.ay	11	47,73±8,56	1,68			14	62,50±11,93	2,04		
HDL_12.ay	11	50,55±14,19	1,59			14	60,57±11,79	1,54		

HDL_0.ay	16	59,06±12,91	6,00	-2,936	0,003**	17	65,41±15,72	8,77	-1,477	0,140
HDL_6.ay	16	48,88±10,43	0,00			17	62,88±11,68	7,90		
HDL_0.ay	13	55,00±12,58	5,80	-1,493	0,135	16	64,25±15,21	8,25	-1,605	0,108
HDL_12.ay	13	51,62±13,78	10,00			16	60,19±11,46	9,25		
HDL_6.ay	12	48,75±8,89	5,08	-0,222	0,824	14	62,50±11,93	6,61	-0,981	0,326
HDL_12.ay	12	51,25±13,75	7,10			14	60,57±11,79	7,88		
Triglicerid_0.ay	11	93,36±56,65	2,05	0,326	0,850 [†]	14	90,71±36,58	2,04	1,564	0,458 [†]
Triglicerid_6.ay	11	93,55±67,25	1,86			14	93,00±40,41	2,21		
Triglicerid_12.ay	11	87,64±42,47	2,09			14	95,00±56,90	1,75		
Triglicerid_0.ay	16	100,00±78,79	8,43	-0,057	0,955	17	96,29±37,41	8,71	-0,362	0,717
Triglicerid_6.ay	16	92,69±58,19	7,63			17	98,82±39,36	8,33		
Triglicerid_0.ay	13	87,38±54,21	7,92	-0,140	0,889	16	90,88±34,29	7,50	-0,852	0,394
Triglicerid_12.ay	13	84,23±39,98	6,21			16	91,88±53,70	9,00		
Triglicerid_6.ay	12	91,83±64,39	8,50	-0,393	0,695	14	93,00±40,41	7,44	-0,911	0,362
Triglicerid_12.ay	12	87,58±40,50	5,50			14	95,00±56,90	7,60		
AST_0.ay	15	14,67±5,50	1,57	7,625	0,022 [†]	13	18,46±4,79	2,15	5,660	0,059 [†]
AST_6.ay	15	16,20±6,03	1,97			13	15,23±3,85	1,50		
AST_12.ay	15	18,47±5,68	2,47			13	19,00±3,46	2,35		
AST_0.ay	19	15,00±4,93	7,33	-0,535	0,593	15	18,00±4,61	7,36	-1,649	0,099
AST_6.ay	19	15,89±5,45	7,63			15	15,73±4,10	3,63		
AST_0.ay	16	14,63±5,32	12,00	-2,349	0,019*	15	17,80±4,80	6,67	-0,789	0,430
AST_12.ay	16	18,31±5,52	6,58			15	18,60±3,40	8,13		
AST_6.ay	15	16,20±6,03	5,63	-1,297	0,195	14	15,00±3,80	4,33	-2,280	0,023*
AST_12.ay	15	18,47±5,68	6,94			14	18,36±4,11	7,80		
ALT_0.ay	15	13,40±7,97	1,87	2,667	0,264 [†]	13	15,69±5,39	2,42	5,261	0,072 [†]
ALT_6.ay	15	15,00±9,90	1,80			13	13,08±3,82	1,58		

ALT_12.ay	15	14,73±4,46	2,33			13	16,00±5,32	2,00		
ALT_0.ay	19	13,63±7,27	8,89	-0,166	0,868	15	14,93±5,39	6,35	-1,261	0,207
ALT_6.ay	19	14,32±8,90	9,13			15	13,87±4,10	9,17		
ALT_0.ay	16	13,13±7,78	6,20	-1,650	0,099	15	14,73±5,62	4,50	-0,946	0,344
ALT_12.ay	16	14,75±4,31	8,90			15	16,00±4,99	8,50		
ALT_6.ay	15	15,00±9,90	11,00	-0,534	0,593	14	12,86±3,76	4,10	-1,453	0,146
ALT_12.ay	15	14,73±4,46	6,10			14	15,57±5,36	8,21		
Totalkolesterol_0.ay	10	187,70±42,58	1,65	2,923	0,232 ¹	14	179,79±30,68	1,96	0,259	0,878 ¹
Totalkolesterol_6.ay	10	188,80±43,82	1,95			14	180,14±33,98	1,93		
Totalkolesterol_12.ay	10	202,50±46,14	2,40			14	191,79±37,51	2,11		
Totalkolesterol_0.ay	16	194,06±53,35	9,64	-0,942	0,346	17	182,71±29,41	7,78	-0,568	0,570
Totalkolesterol_6.ay	16	186,13±42,66	5,36			17	181,06±31,05	8,33		
Totalkolesterol_0.ay	12	182,67±40,47	4,25	-1,726	0,084	16	178,81±29,51	7,00	-1,345	0,179
Totalkolesterol_12.ay	12	196,08±45,61	7,63			16	191,25±36,27	9,40		
Totalkolesterol_6.ay	11	190,00±41,76	3,33	-2,045	0,041*	14	180,14±33,98	5,33	-0,944	0,345
Totalkolesterol_12.ay	11	203,00±43,80	7,00			14	191,79±37,51	8,43		

¹Friedman Testi. ²Wilcoxon Signed Ranks Test. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. N: NETA, D: Dienogest. KPA: Kronik pelvik ağrı, AMH: Antimüllerian hormon, CA125: Karbonhidrat antijeni 125, CA19.9: Karbonhidrat antijeni 19.9, CRP: Serum reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemogloblin, PLT: Platelet, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki AMH puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,020$). Farkın kaynağı araştırıldığında; NETA kullanan hastaların on ikinci aydaki ($N=14$, $\bar{X}\pm ss$: $2,04\pm 1,73$, $p=0,004$) AMH puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=14$, $\bar{X}\pm ss$: $3,24\pm 2,68$, $p=0,004$); on ikinci aydaki ($N=13$, $\bar{X}\pm ss$: $1,92\pm 1,75$, $p=0,021$) AMH puan ortalamaları altıncı aya göre ($N=13$, $\bar{X}\pm ss$: $2,78\pm 2,35$, $p=0,021$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir. NETA kullanan hastaların sıfırncı ile altıncı ayları arasındaki AMH puan ortalamalarının benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki CA125 düzeyi puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p=0,002$). Farkın kaynağı araştırıldığında; NETA kullanan hastaların on ikinci aydaki ($N=15$, $\bar{X}\pm ss$: $25,79\pm 18,84$, $p=0,001$) CA125 düzeyi puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=15$, $\bar{X}\pm ss$: $62,67\pm 55,40$, $p=0,001$); on ikinci aydaki ($N=14$, $\bar{X}\pm ss$: $23,41\pm 17,07$, $p=0,041$) CA125 düzeyi puan ortalamaları altıncı aya göre ($N=14$, $\bar{X}\pm ss$: $60,14\pm 100,00$, $p=0,041$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir. NETA kullanan hastaların sıfırncı ile altıncı ay arasındaki CA125 düzeyi puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki HGB düzeyi puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p=0,003$). Farkın kaynağı araştırıldığında; NETA kullanan hastaların on ikinci aydaki ($N=14$, $\bar{X}\pm ss$: $13,26\pm 1,24$) HGB düzeyi puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=14$, $\bar{X}\pm ss$: $12,14\pm 1,16$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). NETA kullanan hastaların sıfırncı ile altıncı ay ve altıncı ay ile on ikinci ay arasındaki HGB düzeyi puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenememiştir ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki PLT düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Üç bağımlı grup ortalamasının ikili karşılaştırmaları gözlem sayılarının farklı olması nedeniyle incelenmiştir. Buna göre on ikinci ay PLT düzeyi ortalamaları ($N=15$, $\bar{X}\pm ss$: $251,73\pm 55,94$) sıfırncı aya göre ($N=15$, $\bar{X}\pm ss$: $274,80\pm 74,22$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,035$). NETA kullanan hastaların sıfırncı ay ile altıncı ay ve altıncı ay ile on ikinci ay PLT düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenememiştir ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki HDL düzeyi puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p=0,007$). Farkın kaynağı araştırıldığında; NETA kullanan hastaların altıncı aydaki ($N=16$, $\bar{X}\pm ss$: $48,88\pm 10,43$) HGB düzeyi puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=16$, $\bar{X}\pm ss$: $59,06\pm 12,91$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,003$). NETA kullanan hastaların sıfırncı ile on ikinci ay ve altıncı ile on ikinci ay arasındaki HDL düzeyi puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki AST düzeyi puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p=0,022$). Farkın kaynağı araştırıldığında; NETA kullanan hastaların on ikinci aydaki ($N=16$, $\bar{X}\pm ss$: $18,31\pm 5,52$) AST düzeyi puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=16$, $\bar{X}\pm ss$: $14,63\pm 5,32$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). NETA kullanan hastaların sıfırncı ile altıncı ay ve altıncı ile on ikinci ay arasındaki AST düzeyi puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci total kolesterol düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Üç bağımlı grup ortalamasının ikili karşılaştırmaları gözlem sayılarının farklı olması nedeniyle incelenmiştir. Buna göre on ikinci ay total kolesterol düzeyinin ($N=11$, $\bar{X}\pm ss$: $203,00\pm 43,80$) altıncı aya göre ($N=11$, $\bar{X}\pm ss$: $190,00\pm 41,76$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,041$). NETA kullanan hastaların sıfırncı ay ile altıncı ay ve sıfırncı ay ile on ikinci ay total kolesterol düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$).

NETA kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki CA199, CRP, WBC, LDL, trigliserid ve ALT düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Üç bağımlı grup ortalamasının ikili karşılaştırmaları gözlem sayılarının farklı olması nedeniyle incelenmiştir. Ancak NETA kullanan hastaların sıfırncı ay ile altıncı ay, sıfırncı ay ile on ikinci ay ve altıncı ay ile on ikinci ay CA199, CRP, WBC, LDL, trigliserid ve ALT düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenememiştir ($p>0,05$).

Dienogest kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki CA125 puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,030$). Farkın kaynağı araştırıldığında; Dienogest kullanan hastaların altıncı aydaki ($N=21$, $\bar{X}\pm ss$: $39,43\pm 29,69$, $p=0,002$) CA125 puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=21$, $\bar{X}\pm ss$:

60,19±43,37, $p=0,002$); on ikinci aydaki ($N=17$, $\bar{X}\pm ss$: 36,59±42,71, $p=0,020$) CA125 puan ortalamaları sıfırncı aya göre ($N=17$, $\bar{X}\pm ss$: 60,76±48,84, $p=0,021$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir. Dienogest kullanan hastaların altıncı ay ile on ikinci ayları arasındaki CA125 düzeyi puan ortalamalarının benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$).

Dienogest kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki HGB düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Üç bağımlı grup ortalamasının ikili karşılaştırmaları gözlem sayılarının farklı olması nedeniyle incelenmiştir. Buna göre on ikinci ay HGB düzeyi ortalamaları ($N=15$, $\bar{X}\pm ss$: 12,88±0,89) sıfırncı aya göre ($N=15$, $\bar{X}\pm ss$: 12,05±1,12) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,039$). Sıfırncı ay ile altıncı ay ve altıncı ay ile on ikinci ay HGB düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenememiştir ($p>0,05$).

Dienogest kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki AST düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Üç bağımlı grup ortalamasının ikili karşılaştırmaları gözlem sayılarının farklı olması nedeniyle incelenmiştir. Buna göre on ikinci ay AST düzeyi ortalamaları ($N=14$, $\bar{X}\pm ss$: 18,36±4,11) sıfırncı aya göre ($N=14$, $\bar{X}\pm ss$: 15,00±3,80) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,023$). Sıfırncı ay ile altıncı ay ve sıfırncı ay ile on ikinci ay AST düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenememiştir ($p>0,05$).

Dienogest kullanan hastaların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki AMH, CA199, CRP, WBC, PLT, LDL, HDL, trigliserid, ALT ve total kolesterol düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Üç bağımlı grup ortalamasının ikili karşılaştırmaları gözlem sayılarının farklı olması nedeniyle incelenmiştir. Ancak dienogest kullanan hastaların sıfırncı ay ile altıncı ay, sıfırncı ay ile on ikinci ay ve altıncı ay ile on ikinci ay AMH, CA199, CRP, WBC, PLT, LDL, HDL, trigliserid, ALT ve total kolesterol düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 7’de NETA ve dienogest kullanan hastaların jinekolojik bulguları ile ilgili oranlarının sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 7. NETA ve dienogest kullanan hastaların jinekolojik bulguları ile ilgili oranlarının sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması

Değişkenler	NETA		Test değeri	p ¹	Dienogest		Test değeri	p ¹
	Yok	Var			Yok	Var		
	n	n			n	n		
GÜSB_0.ay	16	0	—	—	18	0	—	—
GÜSB_6.ay	16	0			18	0		
GÜSB_12.ay	16	0			18	0		
GİSB_0.ay	16	0	—	—	17	1	0,000	1,000
GİSB_6.ay	16	0			17	1		
GİSB_12.ay	16	0			17	1		
Hassasiyet_0.ay	9	7	6,000	0,050	5	13	16,909	0,000***
Hassasiyet_6.ay	11	5			12	6		
Hassasiyet_12.ay	13	3			16	2		
Uterus adenomyozisi_0.ay	3	13	6,000	0,050	7	11	7,600	0,022*
Uterus adenomyozisi_6.ay	0	16			4	14		
Uterus adenomyozisi_12.ay	0	16			2	16		

¹Cochran's Q Testi. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, GÜSB: Genitoüriner sistem bulguları, GİSB: Gastrointestinal sistem bulguları.

NETA kullananların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki hassasiyet durumları (p=0,050) ve uterus adenomyotik olma durumu (p=0,050) arasında sınırda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Dienogest kullananların sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki hassasiyet durumları (p=0,000) ve uterus adenomyotik olma durumu (p=0,022) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylardaki NETA ve dienogest kullanımı ile GÜSB ve GİSB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 8'de NETA kullanan hastaların jinekolojik bulguları ile ilgili oranlarının sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 8. NETA kullanan hastaların jinekolojik bulguları ile ilgili oranlarının sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması

0.Ay	6.Ay				Test değeri	p ¹	12.Ay				Test değeri	p ¹	Test değeri (6.ay ve 12.ay arasında)	p (6.ay ve 12.ay arasında)
	Yok		Var				Yok		Var					
	n	%	n	%			n	%	n	%				
GÜSB														
Yok	23	100,0	0	0,0	—	—	16	100,0	0	0,0	—	—	—	—
Var	0	0,0	0	0,0			0	0,0	0	0,0				
GİSB														
Yok	23	100,0	0	0,0	—	—	16	100,0	0	0,0	—	—	—	—
Var	0	0,0	0	0,0			0	0,0	0	0,0				
Hassasiyet														
Yok	10	100,0	0	0,0	0,500	0,500	9	100,0	0	0,0	2,250	0,125	0,500	0,500
Var	2	18,2	9	81,8			4	57,1	3	42,9				
Uterus adenomyozisi														
Yok	0	0,0	5	100,0	3,200	0,063	0	0,0	3	100,0	1,333	0,250	—	—
Var	0	0,0	17	100,0			0	0,0	13	100,0				

¹McNemar Testi, GÜSB: Genitoüriner sistem bulguları, GİSB: Gastrointestinal sistem bulguları.

NETA kullananların sıfırncı aya göre altıncı ve on ikinci aylardaki GÜSB, GİSB, hassasiyet durumu ve uterus adenomyotik olma durumu arasında ve altıncı ay ile on ikinci ay arasındaki GÜSB, GİSB, hassasiyet durumu ve uterus adenomyotik olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 9'da dienogest kullanan hastaların jinekolojik bulguları ile ilgili oranlarının sıfırncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması verilmiştir.



Tablo 9. Dienogest kullanan hastaların jinekolojik bulguları ile ilgili oranlarının sıfıncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması

0.Ay	6.Ay				Test değeri	p ¹	12.Ay				Test değeri	p ¹	Test değeri (6.ay ve 12.ay arasında)	p (6.ay ve 12.ay arasında)
	Yok		Var				Yok		Var					
	<u>n</u>	%	<u>n</u>	%			<u>n</u>	%	<u>n</u>	%				
GÜSB														
Yok	27	100,0	0	0,0	—	—	18	100,0	0	0,0	—	—	—	—
Var	0	0,0	0	0,0			0	0,0	0	0,0				
GİSB														
Yok	23	95,8	1	4,2	0,250	0,625	16	94,1	1	5,9	0,000	1,000	0,000	1,000
Var	3	100,0	0	0,0			1	100,0	0	0,0				
Hassasiyet														
Yok	8	100,0	0	0,0	7,111	0,004**	5	100,0	0	0,0	9,091	0,001**	2,250	0,125
Var	9	47,4	10	52,6			11	84,6	2	15,4				
Uterus adenomyozisi														
Yok	6	54,5	5	45,5	1,500	0,219	2	28,6	5	71,4	3,200	0,063	0,500	0,500
Var	1	6,3	15	93,8			0	0,0	11	100,0				

¹McNemar Testi. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, GÜSB: Genitoüriner sistem bulguları, GİSB: Gastrointestinal sistem bulguları.

Dienogest kullananların hassasiyeti sıfıncı aya göre (%47,4) altıncı ayda (%52,6) daha yüksek iken (p=0,004); sıfıncı aya göre (%84,6) on ikinci ayda (%15,4) dienogest kullananların hassasiyeti daha düşük saptanmıştır (p=0,001). Dienogest kullananların sıfıncı aya göre altıncı ve on ikinci aylardaki GÜSB, GİSB ve uterus adenomyozis olma durumu arasında ve altıncı ay ile on ikinci ay arasındaki GÜSB, GİSB, hassasiyet durumu ve uterus adenomyozis olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 10'da NETA ve dienogest kullanan hastaların BMD bulgusunun sıfıncı aya göre on ikinci ayda karşılaştırması sunulmuştur.

Tablo 10. NETA ve dienogest kullanan hastaların BMD bulgusunun sıfırıncı aya göre on ikinci ayda karşılaştırması,

p.Ay	NETA				Test değeri	p ¹	Dienogest				Test değeri	p ¹
	12.Ay						12.Ay					
	Yok		Var				Yok		Var			
	n	%	n	%			n	%	n	%		
BMD												
Yok	7	87,5	1	12,5	0,000	1,000	6	60,0	4	40,0	2,250	0,125
Var	1	14,3	6	85,7			0	0,0	5	100,0		
Osteopeni												
Yok	7	87,5	1	12,5	0,000	1,000	6	60,0	4	40,0	2,250	0,125
Var	1	25,0	3	75,0			0	0,0	4	100,0		
Osteoporoz												
Yok	7	100,0	0	0,0	0,000	1,000	6	100,0	0	0,0	0,000	1,000
Var	0	0,0	2	100,0			0	0,0	0	0,0		

¹McNemar Testi, BMD: Kemik mineral dansitesi

NETA ve dienogest kullanımında sıfırıncı ve on ikinci aylarda BMD (kemik mineral dansitesi), osteopeni ve osteoporoz varlığı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11’de Hastaların altıncı ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamaların karşılaştırması sunulmuştur.

Tablo 11. Hastaların altıncı ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamaların karşılaştırması

Değişkenler	NETA (n=30)		Dienogest (n=40)		Test değeri	p ¹
	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.		
Dismenore (N=24, D=28)	0,00±0,00	26,50	0,00±0,00	26,50	0,000	1,000
Disparoni (N=22, D=28)	0,95±2,52	26,11	0,50±1,48	25,02	-0,468	0,640
Diskezi (N=22, D=27)	0,59±2,06	26,23	0,00±0,00	24,00	-1,583	0,113
KPA (N=22, D=27)	1,41±2,54	26,00	0,81±1,66	24,19	-0,587	0,557
Sağ over endometrioma (N=21, D=27)	1,64±2,04	22,95	2,15±2,35	25,70	-0,718	0,473
Sol over endometrioma (N=21, D=26)	1,10±1,76	21,55	1,58±1,60	25,98	-1,217	0,224
AMH (N=20, D=21)	2,53±2,30	23,30	1,63±1,63	18,81	-1,200	0,230
CA125 (N=20, D=21)	52,05±85,10	19,23	39,43±29,69	22,69	-0,927	0,354
CA199 (N=18, D=19)	29,83±53,82	18,72	24,53±27,58	19,26	-0,152	0,879
CRP (N=19, D=21)	2,37±1,61	20,58	2,06±0,28	20,43	-0,108	0,914
WBC (N=19, D=17)	7,57±2,73	16,89	7,98±1,32	20,29	-0,971	0,332
HGB (N=19, D=17)	12,73±1,36	19,76	12,19±1,28	17,09	-0,769	0,442
PLT (N=19, D=17)	254,00±81,81	19,63	236,59±66,20	17,24	-0,681	0,496
LDL (N=16, D=16)	117,56±30,55	18,91	100,38±26,87	14,09	-1,452	0,147
HDL (N=17, D=17)	49,53±10,45	12,41	62,88±11,68	22,59	-2,983	0,003**
Trigliserid (N=17, D=17)	91,53±56,54	15,38	98,82±39,36	19,62	-1,240	0,215
AST (N=19, D=16)	15,89±5,45	17,24	15,50±4,07	18,91	-0,483	0,629
ALT (N=19, D=16)	14,32±8,90	16,84	13,63±4,08	19,38	-0,731	0,465
Total kolesterol (N=17, D=17)	187,06±41,48	18,03	181,06±31,05	16,97	-0,310	0,756

¹Mann–Whitney U test. *p<0,05, **p<0,01. N: NETA, D: Dienogest, KPA: Kronik pelvik ağrı, AMH: Antimüllerian hormon, CA125: Karbonhidrat antijeni 125, CA19.9: Karbonhidrat antijeni 19.9, CRP: Serum reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemogloblin, PLT: Platelet, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz

NETA kullanan hastaların dienogest kullanan hastalara göre altıncı ayda HDL düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,003). NETA ve dienogest kullanan hastaların altıncı aydaki dismenore, disparoni, diskezi, KPA (kronik pelvik ağrı), sağ ve sol over endometrioma, AMH, CA125, CA199, CRP, WBC, HGB, PLT, LDL, trigliserid, AST, ALT ve total kolesterol düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenememiştir (p>0,05).

Tablo 12’de Hastaların altıncı ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik bulguları ile ilgili oranların karşılaştırması sunulmuştur.

Tablo 12. Hastaların altıncı ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik bulguları ile ilgili oranların karşılaştırması

Değişkenler	NETA (n=30)		Dienogest (n=40)		Test değeri	p ¹
	n	%	n	%		
GÜSB						
Var	0	0,0	0	0,0	—	—
Yok	23	46,0	27	54,0		
GİSB						
Var	0	0,0	1	100,0	—	—
Yok	23	46,9	26	53,1		
Uterus						
Normal	0	0,0	7	100,0	—	—
Adenomyozis varlığı	22	52,4	20	47,6		
Hassasiyet						
Var	9	47,4	10	52,6	0,167	0,683
Yok	12	41,4	17	58,6		

¹Pearson ki-kare testi. ²Fisher's exact test, GÜSB: Genitoüriner sistem bulguları, GİSB: Gastrointestinal sistem bulguları.

NETA ve dienogest kullanan hastaların GÜSB, GİSB, uterus adenomyozis varlığı ve hassasiyet durumu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13'de Hastaların on ikinci ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamaların karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların on ikinci ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamaların karşılaştırması

Değişkenler	NETA (n=30)		Dienogest (n=40)		Test değeri	p ¹
	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.		
Dismenore (N=16, D=18)	0,00±0,00	17,50	0,00±0,00	17,50	0,000	1,000
Disparoni (N=16, D=18)	0,38±1,50	17,56	0,33±1,41	17,44	-0,085	0,933
Diskezi (N=16, D=18)	0,00±0,00	17,50	0,00±0,00	17,50	0,000	1,000
KPA (N=16, D=18)	1,06±2,43	19,19	0,00±0,00	16,00	-1,894	0,058
Sağ over endometrioma (N=13, D=17)	1,08±1,80	14,54	1,65±2,47	16,24	-0,606	0,544
Sol over endometrioma (N=13, D=17)	1,08±1,80	11,85	2,32±1,40	18,29	-2,083	0,037*
AMH (N=14, D=16)	2,04±1,73	17,50	1,37±1,72	13,75	-1,165	0,244
CA125 (N=15, D=17)	25,79±18,84	15,73	36,59±42,71	17,18	-0,435	0,664
CA199 (N=15, D=17)	18,20±15,60	16,03	22,47±25,54	16,91	-0,266	0,790
CRP (N=15, D=16)	2,17±0,50	16,50	2,19±0,75	15,53	-0,578	0,563
WBC (N=15, D=15)	7,16±2,39	12,60	8,16±1,73	18,40	-1,825	0,068
HGB (N=15, D=15)	13,24±1,20	16,47	12,88±0,89	14,53	-0,609	0,542
PLT (N=15, D=15)	251,73±55,94	15,37	247,53±48,41	15,63	-0,083	0,934
LDL (N=15, D=15)	121,62±34,06	17,12	109,35±26,66	14,26	-0,880	0,379
HDL (N=14, D=17)	52,14±13,38	12,61	59,53±11,42	18,79	-1,887	0,059
Trigliserid (N=14, D=17)	84,43±38,42	15,57	91,59±52,01	16,35	-0,238	0,812
AST (N=16, D=17)	18,31±5,52	16,13	18,35±3,98	17,82	-0,507	0,612
ALT (N=16, D=17)	14,75±4,31	15,56	15,88±5,00	18,35	-0,832	0,406
Total kolesterol (N=13, D=17)	197,00±43,79	16,27	188,82±36,51	14,91	-0,419	0,675

¹Mann–Whitney U test. *p<0,05. N: NETA, D: Dienogest, KPA: Kronik pelvik ağrı, AMH: Antimüllerian hormon, CA125: Karbonhidrat antijeni 125, CA19.9: Karbonhidrat antijeni 19.9, CRP: Serum reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemogloblin, PLT: Platelet, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz

NETA kullanan hastaların dienogest kullanan hastalara göre on ikinci ayda sol over endometrioma çapının ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,037). NETA ve dienogest kullanan hastaların on ikinci aydaki dismenore, disparoni, diskezi, KPA, sağ over endometrioma, AMH, CA125, CA199, CRP, WBC, HGB, PLT, LDL, HDL, trigliserid, AST, ALT ve total kolesterol düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir (p>0,05).

Tablo 14’de Hastaların on ikinci ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik bulguları ile ilgili oranların karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların on ikinci ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik bulguları ile ilgili oranların karşılaştırması

Değişkenler	NETA (n=30)		Dienogest (n=40)		Test değeri	p ¹
	n	%	n	%		
GÜSB						
Var	0	0,0	0	0,0	—	—
Yok	16	47,1	18	52,9		
GİSB						
Var	0	0,0	1	100,0	—	—
Yok	16	48,5	17	51,5		
Uterus						
Normal	0	0,0	2	100,0	—	—
Adenomyozis varlığı	16	50,0	16	50,0		
Hassasiyet						
Var	3	60,0	2	40,0	0,394	0,648 ²
Yok	13	44,8	16	55,2		
BMD						
Normal	8	53,3	7	46,7	—	—
Osteopeni	5	35,7	9	64,3		
Osteoporoz	3	100,0	0	0,0		

¹Pearson ki-kare testi. ²Fisher's exact test, GÜSB: Genitoüriner sistem bulguları, GİSB: Gastrointestinal sistem bulguları, BMD: Kemik mineral dansitesi

NETA ve dienogest kullanan hastaların GÜSB, GİSB, uterusu adenomyozis varlığı, hassasiyet durumu ve BMD ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 15'te NETA ve dienogest kullanan hastaların altıncı ve on ikinci aylardaki yan etkilerinin karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 15. NETA ve dienogest kullanan hastaların altıncı ve on ikinci aylardaki yan etkilerinin karşılaştırması

Değişkenler	N	NETA		z	p ¹	N	Dienogest		z	p ¹
		$\bar{x} \pm ss$	Sıra ort.				$\bar{x} \pm ss$	Sıra ort.		
Metroraji_6.ay	16	0,75±2,52	1,00	-1,069	0,285	19	0,95±1,78	4,50	-0,634	0,526
Metroraji_12.ay	16	1,44±3,42	2,50			19	0,63±1,50	4,50		
Akne_6.ay	15	0,80±2,60	1,50	0,000	1,000	18	0,00±0,00	0,00	0,000	1,000
Akne_12.ay	15	0,80±2,60	1,50			18	0,00±0,00	0,00		
Alopesi_6.ay	15	0,53±2,07	1,00	-0,447	0,655	18	0,00±0,00	0,00	-1,000	0,317
Alopesi_12.ay	15	0,80±2,11	2,00			18	0,22±0,94	1,00		
Baş ağrısı_6.ay	15	0,00±0,00	0,00	0,000	1,000	18	0,00±0,00	0,00	-1,000	0,317
Baş ağrısı_12.ay	15	0,00±0,00	0,00			18	0,56±2,36	1,00		
GİS semptom_6.ay	15	0,00±0,00	0,00	0,000	1,000	18	0,22±0,94	1,00	-0,447	0,655
GİS semptom_12.ay	15	0,00±0,00	0,00			18	0,39±1,65	2,00		
Libido azalması_6.ay	15	0,27±1,03	0,00	0,000	1,000	18	0,00±0,00	0,00	-1,000	0,317
Libido azalması_12.ay	15	0,27±1,03	0,00			18	0,56±2,36	1,00		
Vajinal kuruluk_6.ay	15	0,27±1,03	0,00	0,000	1,000	18	0,11±0,47	0,00	-1,000	0,317
Vajinal kuruluk_12.ay	15	0,27±1,03	0,00			18	0,61±2,15	1,00		
Emosyonel labilite_6.ay	15	0,60±2,32	1,00	-1,786	0,074	19	1,95±3,26	5,00	-1,527	0,127
Emosyonel labilite_12.ay	15	2,93±4,45	3,50			19	3,11±4,23	3,83		
Kilo artışı_6.ay	4	1,25±2,50	0,00	-1,342	0,180	4	1,00±2,00	0,00	-1,604	0,109
Kilo artışı_12.ay	4	3,00±2,16	1,50			4	4,00±2,94	2,00		

¹Wilcoxon Signed Ranks Test, GİS semptom: Gastrointestinal sistem semptom

NETA ve dienogest kullananların altıncı ve on ikinci aylardaki metroraji, akne, alopesi, baş ağrısı, GİS semptomları, libido azalması, vajinal kuruluk, emosyonel labilite ve kilo artışı puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16'da Hastaların altıncı ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre yan etkiler açısından ortalamaların karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 16. Hastaların altıncı ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre yan etkiler açısından ortalamaların karşılaştırması

Değişkenler	NETA (n=30)		Dienogest (n=40)		Test değeri	p ¹
	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.		
Metroraji (N=29, D=40)	3,45 $\pm$ 4,72	33,59	3,88 $\pm$ 4,59	36,03	-0,562	0,574
Akne	0,40 $\pm$ 1,85	36,83	0,00 $\pm$ 0,00	34,50	-1,645	0,100
Alopesi	0,27 $\pm$ 1,46	36,17	0,00 $\pm$ 0,00	35,00	-1,155	0,248
Baş ağrısı	0,00 $\pm$ 0,00	35,50	0,00 $\pm$ 0,00	35,50	0,000	1,000
GİS semptom	0,00 $\pm$ 0,00	34,50	0,23 $\pm$ 1,00	36,25	-1,234	0,217
Libido azalması	0,47 $\pm$ 1,94	36,37	0,08 $\pm$ 0,47	34,85	-0,879	0,379
Vajinal kuruluk	0,27 $\pm$ 1,01	35,83	0,23 $\pm$ 1,14	35,25	-0,295	0,768
Emosyonel labilite	0,77 $\pm$ 2,49	34,05	1,18 $\pm$ 2,81	36,59	-0,848	0,396
Kilo artışı	0,73 $\pm$ 1,76	37,93	0,15 $\pm$ 0,70	33,67	-1,664	0,096

¹Mann–Whitney U test. N: NETA, D: Dienogest, GİS semptom: Gastrointestinal sistem semptom

NETA ve dienogest kullanan hastaların metroraji, akne, alopesi, baş ağrısı, GİS semptomları, libido azalması, vajinal kuruluk, emosyonel labilite ve kilo artışı ile ilgili puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17'de Hastaların on ikinci ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre yan etkiler açısından ortalamaların karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 17. Hastaların on ikinci ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre yan etkiler açısından ortalamaların karşılaştırması

Değişkenler	NETA (n=30)		Dienogest (n=40)		Test değeri	p ¹
	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.		
Metroraji (N=16, D=19)	1,44±3,42	18,09	0,63±1,50	17,92	-0,071	0,943
Akne (N=15, D=18)	0,80±2,60	18,20	0,00±0,00	16,00	-1,573	0,116
Alopesi (N=15, D=18)	0,80±2,11	17,77	0,22±0,94	16,36	-0,834	0,404
Baş ağrısı (N=15, D=18)	0,00±0,00	16,50	0,56±2,36	17,42	-0,913	0,361
GİS semptom (N=15, D=18)	0,00±0,00	16,50	0,39±1,65	17,42	-0,913	0,631
Libido azalması (N=15, D=18)	0,27±1,03	17,07	0,56±2,36	16,94	-0,087	0,930
Vajinal kuruluk (N=15, D=18)	0,27±1,03	16,60	0,61±2,15	17,33	-0,435	0,664
Emosyonel labilite (N=15, D=19)	2,93±4,45	17,53	3,11±4,23	17,47	-0,020	0,984
Kilo artışı (N=4, D=4)	3,00±2,16	3,88	4,00±2,94	5,13	-0,735	0,462

¹Mann–Whitney U test. N: NETA, D: Dienogest, GİS semptom: Gastrointestinal sistem semptom

NETA ve dienogest kullanan hastaların metroraji, akne, alopesi, baş ağrısı, GİS semptomları, libido azalması, vajinal kuruluk, emosyonel labilite ve kilo artışı ile ilgili puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 18’de hastaların tedaviyi bırakma durumlarına göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin oranlarının karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 18.Hastaların tedaviyi bırakma durumlarına göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin oranlarının karşılaştırması

Değişkenler	Bırakma durumu						Test değeri	p ¹
	Hayır (n=34)			Evet (n=36)				
	n	% ²	% ⁴	n	% ³	% ⁴		
Bırakma periyodu								
Devam	34	100,0	100,0	0	0,0	0,0	—	—
İlk 6 ay	0	0,0	0,0	26	72,2	100,0		
İkinci 6 ay	0	0,0	0,0	10	27,8	100,0		
Tedavi								
NETA	16	47,1	53,3	14	38,9	46,7	0,477	0,490
Dienogest	18	52,9	45,0	22	61,1	55,0		
Bırakma nedenleri								
Devam ediyor	34	100,0	100,0	0	0,0	0,0	—	—
Metroraji	0	0,0	0,0	24	66,7	100,0		
Emosyonel labilite	0	0,0	0,0	3	8,3	100,0		
Baş ağrısı	0	0,0	0,0	2	5,6	100,0		
Tedaviye yanıtızlık	0	0,0	0,0	1	2,8	100,0		
İlaç kullanımında zorluk ve düzenli kullanmama	0	0,0	0,0	6	16,7	100,0		
Medeni durum								
Evli	12	35,3	35,3	22	61,1	64,7	4,666	0,031*
Bekar	22	64,7	61,1	14	38,9	38,9		
Sigara								
Kullanıyor	8	23,5	61,5	5	13,9	38,5	1,075	0,300
Kullanmıyor	26	76,5	45,6	31	86,1	54,4		
Alkol								
Kullanıyor	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	—	—
Kullanmıyor	34	100,0	48,6	36	100,0	51,4		
Sistemik hastalık varlığı								
Yok	28	82,4	53,8	24	66,7	46,2	2,252	0,133
Var	6	17,6	33,3	12	33,3	66,7		
Kullandığı ilaç								
Kullanıyor	4	11,8	36,4	7	19,4	63,6	0,779	0,378
Kullanmıyor	30	88,2	50,8	29	80,6	49,2		
Operasyon öyküsü								
Var	9	26,5	40,9	13	36,1	59,1	0,754	0,385
Yok	25	73,5	52,1	23	63,9	47,9		
Önceki medikal tedavi								
Var	10	29,4	50,0	10	27,8	50,0	0,023	0,880
Yok	24	70,6	48,0	26	72,2	52,0		
Önceki geçirilmiş cerrahi								
Var	12	35,3	57,1	9	25,0	42,9	0,882	0,348
Yok	22	64,7	44,9	27	75,0	55,1		

¹Pearson ki-kare testi. ²Fisher's exact test. ³Sütun yüzdesi alınmıştır. ⁴Satır yüzdesi alınmıştır. *p<0,05.

Buna göre 34 hasta tedaviye araştırma sonuna kadar devam etmiş; ancak 26 hasta ilk 6 ayda (%72,2), 10 hasta (%27,8) ikinci 6 ayda tedaviyi

bırakmıştır. Tedaviyi bırakan hastalardan %38,9'unun NETA (n=14), %61,1'inin dienogest (n=22) kullandığı; ancak kullanılan ilaç türü ile ilacı bırakma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Hastaların ilaçları bırakma nedenleri incelendiğinde; ilk sıralarda metroraji (%66,7), ilaç kullanımında zorluk ve düzenli kullanmama (%16,7, 6 kişi) ve emosyonel labilite (%8,3, 3 kişi) yer almıştır. Tedaviye devam eden hastaların %35,3'ü ve tedaviyi bırakan hastaların %61,1'inin medeni durumu evlidir. Tedaviye devam etme durumlarına göre incelendiğinde; evli hastaların (%64,7) bekarlara göre (%35,3) daha fazla oranda ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tedaviyi bıraktıkları saptanmıştır ($p=0,031$). Tedaviye devam eden hastaların %23,5'inin (8 kişi) ve tedaviyi bırakan hastaların %13,9'unun (5 kişi) sigara kullandığı belirlenmiş; ancak tedaviye devam etme durumu ile sigara kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Tedaviye devam eden veya tedaviyi bırakan hastaların tamamının (%100,0) alkol kullanmadığı saptanmıştır.

Tedaviye devam eden hastaların %17,6'sında (6 kişi) herhangi bir sistemik hastalık vardır ve %11,8'inin (4 kişi) ilaç kullandığı, %26,5'inin (9 kişi) operasyon öyküsü olduğu, %29,4'ünün önceden medikal tedavi aldığı, %35,3'ünün önceden geçirilmiş cerrahi öyküsü olduğu saptanmıştır. Tedaviyi bırakanların %33,3'ünün herhangi bir sistemik hastalığı, %19,4'ünün (7 kişi) kullandığı herhangi bir ilaç, %36,1'inin operasyon öyküsü, %27,8'inin önceden medikal tedavi alma durumu, %25,0'ının (9 kişi) önceki geçirilmiş cerrahi öyküsü vardır. Ancak tedaviye devam etme veya bırakma durumları ile herhangi bir sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanma durumu, operasyon öyküsü, önceden medikal tedavi alma durumu ve önceki geçirilmiş cerrahi öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 19'da hastaların tedaviyi bırakma durumlarına göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin ortalamalarının karşılaştırması sunulmuştur.

Tablo 19. Hastaların tedaviyi bırakma durumlarına göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin ortalamalarının karşılaştırması

Değişkenler	Bırakma durumu				Test değeri	p ¹
	Hayır (n=34)		Evet (n=36)			
	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.		
Yaş	29,35±6,30	31,34	31,72±6,58	39,43	-1,665	0,096
Gravida	0,62±1,10	30,38	1,33±1,49	40,33	-2,275	0,023*
Parite (H=34, E=35)	0,50±0,86	30,40	1,17±1,40	39,47	-2,121	0,034*
Abortus	0,03±0,17	33,49	0,22±0,59	37,40	-1,658	0,097
Yaşayan çocuk sayısı	0,50±0,86	30,21	1,14±1,25	40,50	-2,358	0,018*
BMI (H=33, E=32)	21,71±4,07	26,64	25,66±5,98	39,56	-2,756	0,006**

¹Mann–Whitney U test. *p<0,05, **p<001. H: Hayır, E: Evet.

Tedaviyi bırakanların gravida (p=0,023), parite (p=0,034), yaşayan çocuk sayısı (p=0,018) ve BKİ (p=0,006) ortalamalarının tedaviye devam edenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Tedaviyi bırakanların yaş ve abortus sayısı ortalamaları devam edenlere göre yüksek olduğu gözlense de tedaviye devam etme durumu ile yaş ve abortus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 20’de tedaviyi bırakan hastaların aldığı tedavi şekline göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin oranlarının karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 20. Tedaviyi bırakan hastaların aldığı tedavi şekline göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin oranlarının karşılaştırması

Değişkenler	Tedavi						Test değeri	p ¹
	NETA (n=14)			Dienogest (n=22)				
	<u>n</u>	% ³	% ⁴	<u>n</u>	% ³	% ⁴		
Bırakma periyodu								
İlk 6 ay	7	50,0	26,9	19	86,4	73,1	5,639	0,026 ²
İkinci 6 ay	7	50,0	70,0	3	13,6	30,0		
Bırakma nedenleri								
Metroraji	10	71,4	41,7	14	63,6	58,3	—	—
Emosyonel labilite	1	7,1	33,3	2	9,1	66,7		
Baş ağrısı	0	0,0	0,0	2	9,1	100,0		
Tedaviye yanıtı	1	7,1	100,0	0	0,0	0,0		
İlaç kullanımında zorluk ve düzenli kullanmama	2	14,3	33,3	4	18,2	66,7		
Medeni durum								
Evli	10	71,4	45,5	12	54,5	54,5	1,026	0,311
Bekar	4	28,6	28,6	10	45,5	71,4		
Sigara								
Kullanıyor	2	14,3	40,0	3	13,6	60,0	0,003	1,000 ²
Kullanmıyor	12	85,7	38,7	19	86,4	61,3		
Alkol								
Kullanıyor	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	—	—
Kullanmıyor	14	100,0	38,9	22	100,0	61,1		
Sistemik hastalık varlığı								
Yok	9	64,3	37,5	15	68,2	62,5	0,058	1,000 ²
Var	5	35,7	41,7	7	31,8	58,3		
Kullandığı ilaç								
Kullanıyor	3	21,4	42,9	4	18,2	57,1	0,058	1,000 ²
Kullanmıyor	11	78,6	37,9	18	81,8	62,1		
Operasyon öyküsü								
Var	6	42,9	46,2	7	31,8	53,8	0,452	0,501
Yok	8	57,1	34,8	15	68,2	65,2		
Önceki medikal tedavi								
Var	4	28,6	40,0	6	27,3	60,0	0,007	1,000 ²
Yok	10	71,4	38,5	16	72,7	61,5		
Önceki geçirilmiş cerrahi								
Var	2	14,3	22,2	7	31,8	77,8	1,403	0,432 ²
Yok	12	85,7	44,4	15	68,2	55,6		

¹Pearson ki-kare testi. ²Fisher's exact test. ³Sütun yüzdesi alınmıştır. ⁴Satır yüzdesi alınmıştır. *p<0,05.

Buna göre NETA kullananların yarısı (%50,0, 7 kişi) ve dienogest kullananların %86,4'ü ilk 6 ay içinde tedaviyi bırakmıştır. İlk 6 ayda NETA'yı bırakan hastaların oranı (%26,9, 7 kişi) dienogesti bırakanlara göre (%73,1) daha düşük ve ikinci 6 ayda NETA'yı bırakan hastaların oranı (%70,0, 7 kişi) dienogesti bırakanlara göre (%30,0, 3 kişi) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,026).

Tedaviyi bırakanlar arasında; NETA'yı bırakma nedenleri incelendiğinde ilk sıralarda metroraji (%71,4, 10 kişi) ve ilaç kullanımında zorluk, düzenli kullanmama (%14,3, 2 kişi) yer alıyorken; dienogest'in de benzer nedenler ile bırakıldığı (metroraji: %63,6 ve ilaç kullanımında zorluk, düzenli kullanmama: %18,2, 4 kişi) gözlenmiştir. Ancak NETA ve dienogest arasında yapılan karşılaştırmada; metroraji (%58,3), emosyonel labilite (%66,7, 2 kişi), baş ağrısı (%100,0, 2 kişi) ve ilaç kullanımında zorluk, düzenli kullanmama (%66,7, 4 kişi) oranlarının dienogest kullananlarda daha fazla olduğu; buna karşın dienogest tedavisine yanıt vermeyen hiçbir hasta olmamasına rağmen NETA kullanan 1 kişinin (%100,0) tedaviye yanıtı kalması nedeniyle tedaviyi bıraktığı belirlenmiştir.

NETA kullanan hastaların %71,4'ünün (10 kişi) medeni durumu evlidir ve %14,3'ünde (2 kişi) sigara kullanımı, %35,7'sinde (9 kişi) sistemik herhangi bir hastalık, %21,4'ünde (3 kişi) ilaç kullanımı, %42,9'unda (6 kişi) operasyon öyküsü, %28,6'sında (4 kişi) önceden medikal tedavi öyküsü, %14,3'ünde (2 kişi) önceden geçirilmiş cerrahi öyküsü vardır. Dienogest kullanan hastaların %54,5'inin medeni durumu evlidir ve %13,6'sında (3 kişi) sigara kullanımı, %31,8'inde sistemik herhangi bir hastalık, %18,2'sinde (4 kişi) ilaç kullanımı, %31,8'inde (7 kişi) operasyon öyküsü, %27,3'ünde (6 kişi) önceden medikal tedavi öyküsü, %31,8'inde (7 kişi) önceden geçirilmiş cerrahi öykü mevcuttur. Her iki grupta da alkol kullanımı yoktur. Araştırma grubunda NETA veya dienogest kullanımı ile medeni durum, sigara ve alkol kullanma durumu, sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanma durumu, operasyon öyküsü, önceden medikal tedavi alma durumu ve önceki geçirilmiş cerrahi öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 21'de tedaviyi bırakan hastaların aldığı tedavi şekline göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin ortalamalarının karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 21. Tedaviyi bırakan hastaların aldığı tedavi şekline göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin ortalamalarının karşılaştırması

Değişkenler	Tedavi				Test değeri	p ¹
	NETA (n=14)		Dienogest (n=22)			
	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.		
Yaş	33,43±6,73	21,32	30,64±6,39	16,70	-1,286	0,198
Gravida	1,71±1,68	20,68	1,09±1,34	17,11	-1,044	0,297
Parite (N=14, D=21)	1,43±1,65	19,07	1,00±1,22	17,29	-0,540	0,589
Abortus	0,14±0,36	18,36	0,27±0,70	18,59	-0,108	0,914
Yaşayan çocuk sayısı	1,50±1,51	20,71	0,91±1,02	17,09	-1,063	0,288
BMI (N=13, D=19)	25,97±6,97	16,08	25,45±5,39	16,79	-0,211	0,833

¹Mann–Whitney U test. N: NETA, D: Dienogest.

Tedaviyi bırakan hastalar arasında NETA ve dienogest kullanımı incelendiğinde; NETA kullananların yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı ve BKİ ortalamalarının dienogest kullananlara göre yüksek olduğu ve dienogest kullananların abortus ortalamasının NETA kullananlara göre yüksek olduğu gözlemlense de alınan tedavi türü ile bu değişkenlerin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 22’de tedaviyi bırakan hastaların bırakma periyoduna göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin oranlarının karşılaştırması sunulmuştur.

Tablo 22. Tedaviyi bırakan hastaların bırakma periyoduna göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin oranlarının karşılaştırması

Değişkenler	Periyot						Test değeri	p ¹
	İlk 6 ay (n=26)			İkinci 6 ay (n=10)				
	n	% ³	% ⁴	n	% ³	% ⁴		
Tedavi								
NETA	7	26,9	50,0	7	70,0	50,0	5,639	0,026 ²
Dienogest	19	73,1	86,4	3	30,0	13,6		
Bırakma nedenleri								
Metroraji	20	76,9	83,3	4	40,0	16,7	—	—
Emosyonel labilite	1	3,8	33,3	2	20,0	66,7		
Baş ağrısı	2	7,7	100,0	0	0,0	0,0		
Tedaviye yanıtızsızlık	0	0,0	0,0	1	10,0	100,0		
İlaç kullanımında zorluk ve düzenli kullanmama	3	11,5	50,0	3	30,0	50,0		
Medeni durum								
Bekar	17	65,4	77,3	5	50,0	22,7	0,719	0,462 ²
Evli	9	34,6	64,3	5	50,0	35,7		
Sigara								
Kullanıyor	2	7,7	40,0	3	30,0	60,0	3,005	0,119 ²
Kullanmıyor	24	92,3	77,4	7	70,0	22,6		
Alkol								
Kullanıyor	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0		
Kullanmıyor	26	100,0	72,2	10	100,0	27,8	—	—
Sistemik hastalık varlığı								
Yok	20	76,9	83,3	4	40,0	16,7	4,431	0,053 ²
Var	6	23,1	50,0	6	60,0	50,0		
Kullandığı ilaç								
Kullanıyor	4	15,4	57,1	3	30,0	42,9	0,985	0,370 ²
Kullanmıyor	22	84,6	75,9	7	70,0	24,1		
Operasyon öyküsü								
Var	11	42,3	84,6	2	20,0	15,4	1,558	0,270 ²
Yok	15	57,7	65,2	8	80,0	34,8		
Önceki medikal tedavi								
Var	9	34,6	90,0	1	10,0	10,0	2,181	0,223 ²
Yok	17	65,4	65,4	9	90,0	34,6		
Önceki geçirilmiş cerrahi								
Var	9	34,6	100,0	0	0,0	0,0	—	—
Yok	17	65,4	63,0	10	100,0	37,0		

¹Pearson ki-kare testi. ²Fisher's exact test. ³Sütun yüzdesi alınmıştır. ⁴Satır yüzdesi alınmıştır. *p<0,05.

İlk 6 ayda NETA'yı bırakan hastaların oranı (%50,0, 7 kişi) dienogesti bırakanlara göre (%86,4) daha düşük ve ikinci 6 ayda NETA'yı bırakan hastaların oranı (%50,0, 7 kişi) dienogesti bırakanlara göre (%13,6, 3 kişi) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,026). Tedaviyi bırakanlar arasında ilk 6 ayda bırakma nedenleri incelendiğinde ilk sıralarda metroraji (%76,9) ve ilaç kullanımında zorluk, düzenli kullanmama (%11,5) yer alıyorken; ikinci 6 ayda da benzer nedenler ile bırakıldığı (metroraji: %40,0 ve ilaç kullanımında zorluk, düzenli kullanmama: %30,0, 3 kişi) gözlenmiştir.

Ancak ilk ve ikinci 6 aylar arasında yapılan karşılaştırmada; ilk 6 ayda metroraji (%83,3) ve baş ağrısı (%100,0, 2 kişi) oranlarının ikinci 6 aya göre daha fazla olduğu; ikinci 6 ayda emosyonel labilite (%66,7, 2 kişi) ve tedaviye yanıtı kalma (%100,0, 1 kişi) oranlarının ilk 6 aya göre daha fazla olduğu; ilaç kullanımında zorluk, düzenli kullanmama oranlarının ise her iki periyotta eşit (%50,0) olduğu saptanmıştır.

İlk 6 ayda tedaviyi bırakan hastaların %65,4'ünün medeni durumu evlidir ve %7,7'sinde (2 kişi) sigara kullanımı, %23,1'inde (6 kişi) sistemik herhangi bir hastalık, %15,4'ünde (4 kişi) ilaç kullanımı, %42,3'ünde operasyon öyküsü, %34,6'sında (9 kişi) önceden medikal tedavi öyküsü, %34,6'sında (9 kişi) önceden geçirilmiş cerrahi öyküsü vardır. İkinci 6 ayda tedaviyi bırakan hastaların yarısının (%50,0, 5 kişi) medeni durumu bekardır ve %30,0'ında (3 kişi) sigara kullanımı, %40,0'ında (4 kişi) sistemik herhangi bir hastalık, %30,0'ında (3 kişi) ilaç kullanımı, %20,0'ında (2 kişi) operasyon öyküsü, %10,0'ında (1 kişi) önceden medikal tedavi öyküsü mevcuttur. Her iki grupta da alkol kullanımı yok iken, ek olarak ikinci 6 ayda önceden geçirilmiş cerrahi öyküsü olan hasta bulunmamaktadır. Araştırma grubunda ilk ve ikinci 6 ayda tedavi bırakma durumu ile medeni durum, sigara ve alkol kullanma durumu, sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanma durumu, operasyon öyküsü, önceden medikal tedavi alma durumu ve önceki geçirilmiş cerrahi öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 23'te tedaviyi bırakan hastaların bırakma periyoduna göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin ortalamalarının karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 23. Tedaviyi bırakan hastaların bırakma periyoduna göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin ortalamalarının karşılaştırması

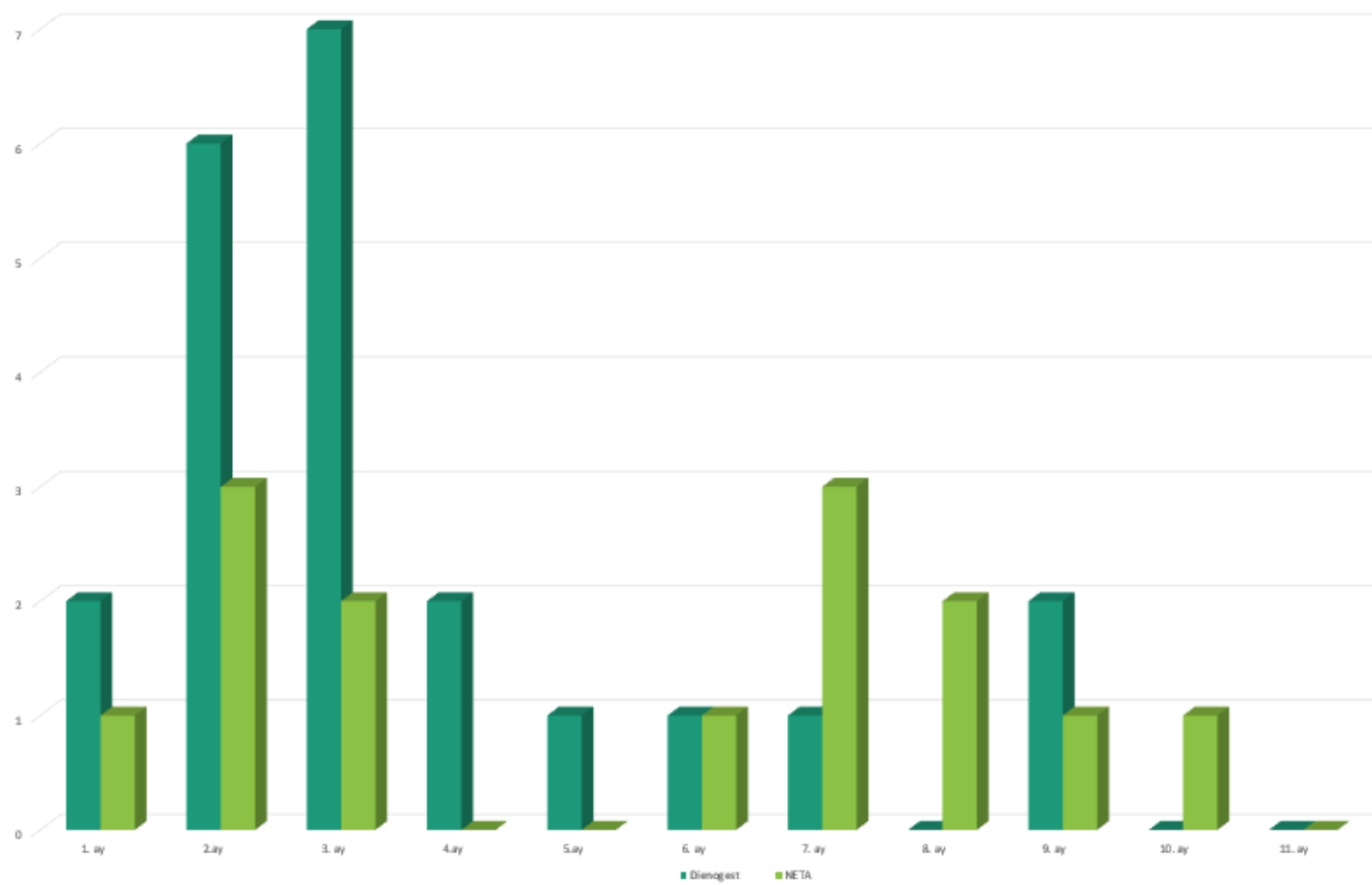
Değişkenler	Periyot				Test değeri	p ¹
	İlk 6 ay (n=26)		İkinci 6 ay (n=10)			
	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.	$\bar{X} \pm ss$	Sıra ort.		
Yaş	31,23±6,86	17,79	33,00±5,91	20,35	-0,656	0,512
Gravida	1,35±1,52	18,62	1,30±1,49	18,20	-0,112	0,911
Parite (N=25, D=10)	1,24±1,48	18,34	1,00±1,25	17,15	-0,332	0,740
Abortus	0,19±0,57	18,10	0,30±0,67	19,55	-0,617	0,537
Yaşayan çocuk sayısı	1,19±1,27	18,92	1,00±1,25	17,40	-0,410	0,682
BMI (N=22, D=10)	25,58±5,85	16,32	25,84±6,57	16,90	-0,163	0,871

¹Mann–Whitney U test. N: NETA, D: Dienogest.

Tedaviyi bırakan hastalar arasında bırakma periyotları incelendiğinde; ilk 6 ayda gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı ortalamalarının ikinci 6 aya göre yüksek olduğu ve ikinci 6 ayda yaş, abortus ve BKİ ortalamasının ilk 6 aya göre yüksek olduğu gözlemlense de bırakma periyodu ile bu değişkenlerin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (p>0,05).

Şekil 3 'te NETA ve dienogest kullanan hastaların aylara göre tedaviyi bırakma sayıları gösterilmiştir.

Şekil 3. Her iki ilaç grubundaki hastaların aylara göre bırakma sayılarının dağılım grafiği



Sütun grafiğinde açık yeşil ile gösterilenler NETA grubu iken koyu yeşil ile gösterilenler dienogest grubundaki tedaviyi bırakan hastalardır. Birinci ayda NETA grubundan 1 kişi tedaviyi bırakırken (%5,5), dienogest grubunda iki kişi tedaviyi bırakmıştır. (%9) İkinci ayda dienogest grubunda 6 kişi (%27) tedaviyi bırakırken, NETA grubunda bu sayı 4 kişidir. (%22) Dienogest grubunda 3. Ayda tedaviyi bırakanların sayısı 7 iken (%31), NETA grubunda bu sayı 3 tür. (%13) Dienogest grubundaki hastaların tedavi bırakma oranının en yüksek olduğu ay tedavinin üçüncü ayıdır. 4.ve 5. ayda NETA grubunda ilaç bırakan görülmemekle birlikte dienogest grubunda sayılar sırası ile 3 ve 2 hastadır. (%13, %9) Altıncı ayda her iki grupta da bir kişi ilacı bırakmıştır. İlk altı aylık dönemde en fazla ilaç bırakımı olan grup dienogest grubu iken, ikinci altı ayda en fazla ilaç bırakımı görülen grup NETA grubudur. NETA grubunda en fazla ilaç bırakmanın gözlemlendiği ay 2.ve 7. aylardır. (%22) 10.ayda sadece NETA grubundan bir kişi (%5,5) ilacı bırakmışken, 11.ayda her iki gruptaki hasta popülasyonunda ilacı bırakan kişi olmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız literatürde endometriozis tedavisinde en çok araştırılan ve en geniş kullanıma sahip olan iki progestin preparatı NETA ve dienogest karşılaştıran prospektif randomize kontrollü tasarımda ilk çalışmadır. Çalışmamızda primer sonuç endometriozis tedavisinde kronik ağrı semptomları üzerine araştırdığımız her iki progestin preparatının NETA (5 mg/gün), dienogest (2 mg/gün) da etkili olduğudur. Bu sonuç literatürde endometrioziste iki preparatın karşılaştırıldığı diğer iki çalışmanın (9,11) sonucu ile benzerdir. Vercellini ve ark.'nın (11) yaptığı önce – sonra tasarımlı çalışmasında "önce" grubu NETA (2,5 mg/gün) ve "sonra" grubu Dienogest (2 mg/gün) 6 aylık tedavi periyodunda karşılaştırılmış her iki progestin preparatının da ağrı skorlarında azalmayla ilişkili olduğu ve aralarında istatistiksel farklılık olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır. Çalışmada hastalar bizim çalışmamızdan farklı olarak tedavi memnuniyeti durumuna göre de değerlendirilmiştir. Tedavinin 6. ayında memnun veya çok memnun olan kadınların oranı, "önce" döneminde (%71) (NETA) ve "sonra" döneminde (%72) (dienogest) benzer bulunmuştur. Dienogest kullanımının, NETA kullanımından farklı olarak ağrı skorlarında, psikolojik durum, cinsel işlev veya sağlıkla ilgili yaşam kalitesiyle ilgili anketlerde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ile ilişkilendirilmemiştir. Del Forno ve ark.'nın (9) yaptığı ovaryan endometriozisi olan ve ultrasonografik olarak tanı almış 135 semptomatik kadını içeren retrospektif tasarımlı çalışmada dienogest (2 mg/gün) ve NETA (2,5 mg/gün) kullanan kadınlar tedavinin kronik ağrı skorlarına ve ovaryan endometrioma boyutuna etkinliği karşılaştırılmıştır. Endometriozis ile ilgili ağrı semptomları her iki grupta da azalmış bulunmuş ancak tedavinin 6 ve 12. ayında dienogest grubundaki tüm semptomlar için NETA grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bir azalma bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda bizim çalışmamızdan farklı olarak dienogest grubu, NETA grubuna göre kronik ağrı semptomlarında daha etkili görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu farkın olmaması ve NETA'nın da dienogest kadar kronik ağrı semptomlarında etkili

olduğu çalışmamızın prospektif tasarımı ve kullanılan NETA dozunun endometriozis tedavisinde FDA tarafından önerilmiş olan doz (7) kullanımı ile ilişkili olabilir. Del Forno ve ark.'nın çalışmasında kullanılan doz literatürde sık kullanılan ve endometrioziste etkili olduğu söylenen, GnRH-a tedavisinde add back olarak verilen 2,5 mg/gün NETA dozudur (7)(59)(44). Düşük doz kullanım ve çalışmanın retrospektif tasarımı NETA'nın daha az etkili olduğu sonucuna neden olmuş olabilir. Yine aynı çalışmada birincil sonuçlar üzerinde araştırılan endometrioma boyutu üzerine etki olmakla birlikte bizim çalışmamızla benzer olarak progestin tedavisi ile endometrioma boyutunda her iki grupta da azalma saptanmış olup gruplar arasında NETA grubunda anlamlı olarak daha fazla azalma ile ilişki bulunmuştur. Bu durum NETA'nın FDA tarafından onaylanmış olan 5 mg /gün dozunun, sık kullanılan 2,5 mg / gün doza göre daha etkili olduğu ile alakalı olabilir. Yakın zamanlı yayınlanmış olan medikal tedavi alan 888 hastadan oluşan 16 çalışmayı içeren (15 kohort, 1 randomize kontrollü) bir sistematik derleme ve meta analizde medikal tedavi ile endometrioma boyutunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüş olup, en fazla azalma dienogest ve noretindron asetat ve letrozol kombinasyonu ile, ardından relugolix ve leuprorelin asetat ile saptanmıştır. KOK veya diğer progestinlerle endometrioma hacim azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (60). Sistematik derleme ve meta analizde dienogest bizim çalışmamızdan farklı olarak endometrioma boyutunda daha fazla azalmayla ilişkili olmakla birlikte NETA aynı etkililiği göstermemiştir. Dahil edilen çalışmalardan 7 tanesinin dienogest çalışması olması ve çalışmalar arasındaki yüksek heterojenite bulunması dienogest lehine olan bu farklılığı açıklayabilir. Morotti ve ark.'nın yaptığı (47) kronik ağrı persistansı yaşayan ve 6 ay boyunca NETA tedavisi almış semptomatik rektovajinal endometriozisli 25 kadının dahil edildiği 6 aylık dienogest tedavisinde etkinliği ve hasta memnuniyetini değerlendirdiği prospektif pilot label çalışmada; dienogest tedavisi, endometriozis ile ilişkili ağrıyı kontrol etmede etkili olmuştur. Bu çalışma, aynı zamanda dienogest rektovajinal nodüllerin hacimsel değişikliklerini azalttığını klinik olarak araştıran çalışma olmakla birlikte anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Çalışma popülasyonunun NETA tedavisinden faydalanmayan seçili popülasyon olması,

progestin kaynaklı apopitoza karşı dirençli bir klinik progesteron direncini temsil edebilir ve bu da çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, hastaların memnuniyet skorlarıyla değerlendirilmiş olması ve retrospektif verinin üzerine yeni ilaçla prospektif gözlem yapılmış olması dienogest tedavisinin daha etkin ve tolere edilebilir olduğu sonucunu ortaya çıkarmış olabilir. Yine çalışmada tedavi direnci gelişen NETA dozu (2,5-5 mg) olarak belirtilmiş olup kaç hastada ne kadar doz uygulandıktan sonra yeni ilaç olan dienogeste geçildiği net değildir. Sonuç olarak çalışmamız tasarımı ile her iki progestinin ağrı skorlarına ve radyolojik semptomlara etkinliği konusunda literatüre değerli sonuçlar vermektedir.

Çalışmamızda ikincil sonucumuz NETA ve dienogeste olan tolerabilite ve yan etki profilini değerlendirmektir. Her iki progestinin de biyokimyasal özellikleri ile literatürde tanımlanmış yan etki profili bulunmaktadır (7) NETA'nın mevcut çalışmalarda ve literatürde düşük dozda (2,5 mg/gün) tercih edilme nedeni NETA'nın androjenik etkinliği sebebi ile lipid profili üzerine olumsuz etkisi ve akne, memelerde hassasiyet, kilo artışı gibi yan etkilere neden olmasıdır (7,57,61,62). Ayrıca, NETA kısmen östrojenlere metabolize olur bunun sonucunda kemik metabolizması üzerinde olumlu etkisi olduğundan da söz edilmektedir (63). Birçok çalışma, semptomatik endometriozis yönetiminde NETA'nın olası yan etkilerinden bahsetmiştir. Muneyyirci-Delale ve ark.'nın çalışmasında cerrahi olarak onaylanmış endometriozisli 52 kadın, bizim çalışmamızda olduğu gibi 5mg /gün dozunda NETA ile tedavi edilmiş, bu doz 2,5 mg artırılarak amenore elde edilene kadar 20 mg/gün e arttırılmıştır. En yaygın yan etki, 30 kadın tarafından (%58) bildirilen metroraji ve metroraji nedeni ile tedaviyi bırakan 4 hasta olmuştur (63). Vercellini ve ark. tarafından yapılan bir randomize çalışmada 2,5 mg/gün dozajında NETA ve sürekli (etinil estradiol (EE) 0,01 mg + siproteron asetat 3 mg) rejimi 12 aylık süreçte karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi rejimi de serum lipid profili üzerinde olumsuz değişikliklere neden olurken, NETA tedavi grubunda kilo alımı (%27; ortalama kilo alımı 3.6 +/- 2,3 kg) ve libido azalması (%9) en sık bildirilen yan etkiler olarak bildirilmiştir (44). Ferrero ve ark.'nın yaptığı ,40 rektal endometriozisli hastada NETA'nın ağrı ve gastrointestinal semptomları tedavi etmedeki

etkinliği üzerine bir pilot çalışmada hastalara 12 ay boyunca günlük 2,5 mg NETA verilmiş, devam eden ara kanama durumunda hastalara dozu 5 mg/gün e çıkarmaları istenmiştir. Çalışma, hastaların %80'inin tamamladığı (n=32) ve tedavi bırakma en yaygın nedeninin kilo alımı olduğu (n=2; %5) şeklinde sonuçlanmıştır (64). Kaser ve ark.'nın cerrahi ve histopatolojik olarak endometriozis tanısı almış hastalarda yaptığı retrospektif çalışmada, kadınlar daha yüksek dozda NETA ile (5-15 mg/gün) tedavi edilmiş ve NETA uygulamasıyla ilişkilendirilen en sık yan etki kilo alımı (%16) olarak bildirilmiştir (65) Literatürde dienogest genel olarak iyi tolere edilen bir ilaç olarak bildirilmiş olup, yan etkilere bağlı ilaç bırakma oranı <5%'tir (66). Dienogestin uzun süreli kullanımda NETA dan farklı olarak kemik mineral yoğunluğuna olumsuz etkisinden söz edilmekle birlikte mevcut veriler tutarlılık göstermemektedir (6). Lee ve ark.'nın (67) dienogesti, GnRH-a ve add-back (NETA 0,5 mg/gün veya östradiol 1 mg/gün) tedavisi ile karşılaştıran çalışmasında her iki tedavi grubunda lomber vertebrada BMD yoğunluğunda azalma tespit etmişlerdir. (-2.3% DNG ve -2.5% GnRH-a ve add-back). Bu veriler, Momoeda ve ark.'nın (68) dienogest tedavisinin 24 hafta tedavi sonunda lomber vertebra BMD sinde anlamlı bir azalma (-1.6%) gösterdiği verilerle uyumludur. Bu verilere tutarsız olarak Strowitzki ve ark.'ları (69) ise, 6 aylık dienogest tedavisinin sonrasında lomber vertebra BMD sinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal değişiklikler gözlemlemiştir. Dienogestin 2 mg /gün dozunda uzun vadeli kullanımının (52 hafta) güvenilirlik ve etkinliği, endometriozisli 135 hastanın yer aldığı çok merkezli çalışma olan Momoeda ve ark.'nın (68) alışmasında, tedavi sırasında en sık yan etkiler menometroraji (%71,9), baş ağrısı (%18,5) ve kabızlık (%10,4) olarak bulunmuştur. Menometroraji çoğu kadında (n=82) hafif seyrederken ve 15 kadında orta şiddette seyretmiştir. 13 hastanın tedavi bırakma nedeni bu ara kanamalar olarak rapor edilmiştir. Çalışma süresince, anormal kanamanın progresif bir azalması gözlenmiştir ve bu durum tedavi sresinin uzaması ile amenore eğiliminin artmasıyla ilişkili olabilir. Bizim alışmamızda bu çok merkezli çalışmayla uyumlu olarak dienogest grubunda anlamlı olarak ilk altı ayda tedavi bırakma daha fazla görülmüştü ve en sık neden metrorajiydi. Literatürdeki verilerin ışığında bizim çalışmamızda

sekonder sonuç olan yan etki ve tolerabilite açısından yaptığımız karşılaştırma da her iki hasta grubu da literatürde var olan yan etkileri göstermiş olup, iki grup açısından yan etki profili açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda literatürden farklı olarak yüksek oranda ilaç bırakma oranı ile karşılaştık. Çalışmamızda İlk 6 ayda NETA'yı bırakan hastaların oranı dienogesti bırakanlara göre daha düşük ve ikinci 6 ayda NETA'yı bırakan hastaların oranı dienogesti bırakanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,026$). Tedaviyi bırakanlar arasında; NETA'yı bırakma nedenleri incelendiğinde ilk sıralarda metroraji (%71,4, 10 kişi) ve ilaç kullanımında zorluk, düzenli kullanmama (%14,3, 2 kişi) yer alıyorken; dienogestin de benzer nedenler ile bırakıldığı (metroraji: %63,6 ve ilaç kullanımında zorluk, düzenli kullanmama: %18,2, 4 kişi) gözlenmiştir. Ancak NETA ve dienogest arasında yapılan karşılaştırmada; metroraji (%58,3), emosyonel labilite (%66,7, 2 kişi), baş ağrısı (%100,0, 2 kişi) ve ilaç kullanımında zorluk, düzenli kullanmama (%66,7, 4 kişi) oranlarının dienogest kullananlarda daha fazla olduğu; buna karşın dienogest tedavisine yanıt vermeyen hiçbir katılımcı olmamasına rağmen NETA kullanan 1 kişinin (%100,0) tedaviye yanıtızsız kalması nedeniyle tedaviyi bıraktığını belirledik. Bu sonuçlarımız literatürde iki progestinin tolerabilitesini karşılaştıran Del Forno ve ark.'nın (9) sonuçlarından farklıdır. İlaç tolerabilitesi açısından tedavinin 6 ve 12. ayında metroraji ve kilo artışı, NETA grubundaki kadınlarda dienogest grubundaki kadınlara göre daha fazla bildirilmiştir. 6. Ay vizitinde NETA grubundaki 38 kadın (%57,6), Dienogest grubundaki 32 kadın (%46,4) tarafından yan etkiler bildirilmiştir. İlk 6. Ayda en sık görülen yan etkiler: metroraji, kilo alımı, vajinal kuruluk ve libido kaybıydı. Özellikle, metroraji NETA grubunda anlamlı derecede daha sık görülen yan etki olarak gözlenmişti (sırasıyla $P = 0.03$ ve $P = 0.01$). Bizim çalışmamızda da metroraji her iki grup için en sık görülen yan etki olmakla birlikte özellikle dienogest grubunda ilk altı ayda tedavi bırakma sonuçları ile ilişkilidir. İkinci altı ayda NETA grubundaki 31 kadın (%47,0), dienogest grubundaki 26 kadın (%37,7) tarafından yan etkiler bildirilmiştir. 12. Ay kontrolünde en sık görülen yan etkiler: metroraji, kilo alımı, vajinal kuruluk ve libido kaybıydı. Özellikle, bu kontrolde de metroraji ve kilo

alımını, NETA grubunda anlamlı derecede daha sık görülen yan etkilerdi (sırasıyla $P = 0.04$ ve $P = 0.03$). Diğer yan etkiler arasında iki grup arasında anlamlı farklar bulunmamıştır. Yan etki nedeniyle hiçbir hasta bizim çalışmamızdan farklı olarak tedaviyi bırakmamıştır. Dienogest bu çalışmada NETA ya göre bizim çalışmamızdan farklı olarak daha tolere edilebilir bulunması, çalışmanın retrospektif tasarımı ve kullanılan düşük doz 2,5 mg/gün NETA dozunun amenore halini oluşturma da etkisinin geç başlayabileceği ve o süreçte metroraji semptomunun NETA grubunda daha sık olabileceği ile ilişkili olabilir. Ancak literatürde Gırbash ve ark.'nın (70) yaptığı endometrial hiperplazi de yüksek doz siklik NETA (15mg/gün) ve dienogest karşılaştırıldığı yakın zamanlı çalışmada dienogest ve NETA'nın yan etkilerinin, (metroraji, gis semptomları, mastalji) NETA grubunda biraz daha yüksek oranda olmak üzere gruplar arasında benzer olduğunu ortaya koymuştur. Buradaki yüksek doz olmasına rağmen siklik progestin kullanımı metroraji semptomlarının bizim çalışmamızdan farklı olarak NETA grubunda daha fazla görülmesini açıklayabilir. Vercellini ve ark.'nın (11) NETA ve dienogesti karşılaştıran önce ve sonra çalışmasında noretindron asetat kullanan kadınların %55'i, dienogest kullananların ise %41'i yan etki bildirmiştir. En sık rastlanan yan etki, noretindron asetat kullanan kadınların %31'i ve dienogest kullanan kadınların %16'sı tarafından bildirilen kilo alımıydı. Ortalama kilo alımı her iki grupta da yaklaşık 4 kg idi. Bizim çalışmamızda da her iki grupta her iki grupta da dörder hastada kilo artışı saptanmış olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ve çalışmamızda hiçbir hasta kilo artışı nedeni ile tedaviyi bırakmadı. Vercellini ve ark.'nın çalışmasında metroraji ise, NETA grubundaki kadınların %22'si ve dienogest grubundaki kadınların %13'ü tarafından bildirilmiştir. Ayrıca, medikal tedavinin iyi veya çok iyi tolere edildiğini bildiren kadınların oranı dienogest grubunda istatistiksel olarak önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (%80'e karşı %58). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak metroraji oranlarının düşük görünmesi ve bizim çalışmamızdaki gibi tedaviyi en sık bırakma nedeninin metroraji olmama nedeni hastalara uzun süreli lekelenme (7 günden fazla) veya ara kanama yaşarlarsa, tedaviyi 1 hafta boyunca kesmelerinin önerilmiş

olması olabilir. Ayrıca, gerektiğinde tedavinin bir parçası olarak naproksen sodyum, bir non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİD), reçete edilmişti. Vercellini ve ark.'nın çalışmasında bu şekilde NSAİD kullanımının, progestinlerin bizim çalışmamızda en sık yan etki ve bırakma nedenine yol açan semptomu metrorajiyi maskeleymiş ve yan etki sonuçlarının farklı yorumlanmasına neden olmuş olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda her iki progestin preparatını etki ve yan etkililik açısından laboratuvar bulguları ile de değerlendirdik. Yapılan son analizde hasta sayısı yeterli olmadığı için iki grup arasında kemik mineral yoğunluğu üzerine etki açısından karşılaştırma yapamadık. Laboratuvar parametrelerine baktığımızda sonuç olarak endometriozis de ağrı kontrolünde etkili olduğunu gördüğümüz her iki progestin de beklendiği gibi inflamasyon markerları ve inflamasyon üzerine etkilidir. NETA'nın literatürde bahsedildiği gibi (6,7,63) lipid profili üzerine olumsuz etkisi çalışmamızda da izlenmiştir. Farklı olarak 5 mg/gün doz ve on iki aylık kullanımda minimal HDL düşüklüğü ve AST yüksekliği etkisi dışında lipid profili ve karaciğer enzimleri üzerine olumsuz etkisi dienogestle karşılaştırıldığında anlamlı olarak saptanmadı. Bu da NETA'nın endometriozis için endikasyon olan 5 mg/gün dozajın güvenli olduğunu göstermektedir. Morotti ve ark.'nın (47) çalışmasında da dienogestin plazma lipid seviyeleri üzerinde az bir etkisi olduğu ve lipid profilini 6 aylık NETA tedavisine göre stabilize etme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu, herhangi bir ilacın, özellikle uzun süreli kullanıldığında, plazma lipidleri üzerinde nötr etkiler göstermesinin klinik olarak önemli olduğunu da göstermektedir. Bu çalışmanın özellikle NETA tedavisi verildiği dönemdeki verilerin retrospektif analiz yapılmış olması ve kullanılan NETA dozunun net olarak bilinmemesi bu farklılığı açıklayabilir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaları tedaviyi bırakma ve bırakmama durumuna göre analiz ettiğimizde tedaviyi bırakan hastaların gravida ($p=0,023$), parite ($p=0,034$), yaşayan çocuk sayısı ($p=0,018$) ve BKİ ($p=0,006$) ortalamalarının tedaviye devam edenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık. Tedaviye devam etme durumlarına göre incelendiğinde; evli hastaların (%64,7) bekarlara göre (%35,3) daha fazla oranda ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tedaviyi

bıraktıkları saptanmıştı ($p=0,031$). Literatüre baktığımızda bırakma nedenleri ile demografik özellikler arasındaki bu ilişkiyi açıklayacak bir veri bulamadık. Her iki hasta grubumuzda da tedavi bırakma oranları literatürde hem NETA'nın hem dienogest'in başka tedavi seçenekleriyle değerlendirildiği hem de her ikisinin karşılaştırıldığı üç çalışmaya göre oldukça yüksektir. (NETA kullananların %46'sı , Dienogest kullananların %55'i) (9,11,39,41,47) Bu durumun altta yatan sebebi yan etki profilinden ve değerlendirdiğimiz parametrelerden farklı olarak ;evli, çocuklu ve yüksek vücut kitle indeksine sahip kadınların endometriozisin infertilite üzerine korkularının bekar olan hastalardan daha az olması , yine evli olan hastaların progestin kullanımı sırasında gebelik isteminin olabilmesi, düzenli adet görmenin her ne kadar endometriozis hastalarında dismenoreye sebep olsa da psikolojik olarak hastayı rahatlatması , endometriozisin progresif bir hastalık olduğu ve tedavi alınmadığı süre zarfında ilerleyebileceği algısının hastalarda yeterince bulunmaması, devlet hastanesine başvuran hastalarımızın düşük sosyoekonomik seviyeleri nedeniyle her ay yüksek fiyatlı ilacı kullanmak istememeleri ve düşük eğitim seviyesi nedeni ile tedavi sürecine yeterince katılmaya gönüllü olmamaları gibi pek çok psikososyal , ekonomik ve kültürel nedenlerle ilişki olabilir. Çalışmamızın prospektif tasarımı, ağrı skorlarının değerlendirilmesi, verilerin tek bir çalışmacı tarafından düzenli olarak kaydedilmesi, randomize kontrollü tasarımı güçlü yönlerindendir. Çalışmamızın en büyük sınırlayıcı unsuru çalışmanın yan etkileri nedeniyle devam eden süreçte azalan hasta sayısıdır. Çalışmamız endometriozis tedavisinde NETA'nın FDA'nın onayladığı 5 mg/gün (6) dozunun endometriozis tedavisinde dienogeste göre pelvik ağrı skorlarında ve endometrioma boyutunda etkili olduğunu, yan etki, laboratuvar parametrelerine etki ve bırakma oranları açısından benzer etkinlik gösterdiğini göstermiştir.Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde NETA endometriozisin medikal tedavisinde dienogeste göre etkili, maliyet etkin ve iyi güvenlik profili olan bir alternatiftir.

KAYNAKLAR

1. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, et al. The burden of endometriosis on women's lifespan: A narrative overview on quality of life and psychosocial wellbeing. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):1-17.
2. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2014;29(3):400-412.
3. Capezzuoli T, Rossi M, La Torre F, Vannuccini S, Petraglia F. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;67:43
4. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333-355.
5. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-682.
6. Grandi G, Barra F, Ferrero S, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2019;24(1):61-70.
7. Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):399-415.
8. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51:68-91.
9. Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; 238:120-124.
10. Morotti M, Sozzi F, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014; 183:188-192.
11. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: A before and after study. *Fertil Steril*. 2016;105(3):734-743.e3.
12. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):30
13. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2020; 15:71-95.

14. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019;111(2):327-340.
15. Koninckx PR, Barlow D, Kennedy S, Koninckx R. *Session 1: Pathogenesis and Progression of Endometriosis 1 Implantation versus Infiltration: The Sampson versus the Endometriotic Disease Theory*.; 1999.
16. Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y, Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):30-32.
17. De Graaff AA, D'hooghe TM, Dunselman GAJ, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: Results from an international cross-sectional survey. *Human Reproduction*. 2013;28(10):2677-2685.
18. Ballweg M Lou. Impact of endometriosis on women's health: Comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):201-218. doi:10.1016/j
19. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: The origin of pain and subfertility. *Cells*. 2021;10(6):69-70
20. Nanda A, Thangapandi K, Banerjee P, et al. Cytokines, angiogenesis, and extracellular matrix degradation are augmented by oxidative stress in endometriosis. *Ann Lab Med*. 2020;40(5):390-397.
21. Piacenti I, Viscardi MF, Masciullo L, et al. Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(5):471-475.
22. Anaf V, Simon P, Nakadi I El, et al. *Relationship between Endometriotic Foci and Nerves in Rectovaginal Endometriotic Nodules Strongly Associated with Pelvic Pain, Severe Dysmenorrhoea*. Vol 15.; 2000:295-296.
23. Mechsner S. Endometriose: Eine oft verkannte Schmerzerkrankung. *Schmerz*. 2016;30(5):477-490.
24. De Arellano MLB, Mechsner S. The peritoneum- An important factor for pathogenesis and pain generation in endometriosis. *J Mol Med*. 2014;92(6):595-602.
25. Arnold J, Barcena de Arellano ML, Rüster C, et al. Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis. *Brain Behav Immun*. 2012;26(1):132-141.
26. Aredo J V., Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):088-097.
27. Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51:53-67.
28. Rob L, Halaska M, Robova H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):292-301.
29. Shoja MM, Sharma A, Mirzayan N, et al. Neuroanatomy of the female abdominopelvic region: A review with application to pelvic pain syndromes. *Clinical Anatomy*. 2013;26(1):66-76.
30. Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):717-736.

31. McKinnon B, Bersinger NA, Wotzkow C, Mueller MD. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. *Fertil Steril*. 2012;97(2):373-380.
32. Tokushige N, Russell P, Black K, et al. Nerve fibers in ovarian endometriomas. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1944-1947.
33. ESHRE Endometriosis Kılavuzu 2022
34. Veth VB, van de Kar MM, McDonnell R, Julania S, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;2023(11).
35. Mitwally MFM, Gotlieb L, Casper RF. Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome. Published online 2002.
36. Clemenza S, Sorbi F, Noci I, et al. From pathogenesis to clinical practice: Emerging medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51:92-101.
37. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: *Fertility and Sterility*. Vol 115. Elsevier Inc.; 2021:397-405.
38. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51:68-91.
39. Muzii L, Galati G, Di Tucci C, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(1):81-83.
40. Angioni S, Pontis A, Malune ME, et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(1):84-86.
41. Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K, Yela DA. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2017; 211:108-111.
42. Lee DY, Lee JY, Seo JW, Yoon BK, Choi DS. Gonadotropin-releasing hormone agonist with add-back treatment is as effective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(6):1257-1263.
43. Seo JW, Lee DY, Kim SE, Yoon BK, Choi DS. Comparison of long-term use of combined oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist plus add-back therapy versus dienogest to prevent recurrence of ovarian endometrioma after surgery. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; 236:53-57.
44. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1375-1387.

45. Morotti M, Venturini PL, Biscaldi E, et al. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2017; 213:4-10.
46. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Barra F, Venturini PL, Ferrero S. Norethindrone acetate versus extended-cycle oral contraceptive (Seasonique®) in the treatment of endometriosis symptoms: A prospective open-label comparative study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2018; 222:89-94.
47. Morotti M, Sozzi F, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014; 183:188-192.
48. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A. *Place Bo-Con t Rol I Ed Com Pari so n of Danazol and High-Dose Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Endometriosis*. Vol 1.; 1987.
49. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, et al. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2007;135(2):188-190.
50. Viganò P, Somigliana E, Vercellini P. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of endometriosis: Biological and clinical evidence. *Women's Health*. 2007;3(2):207-214.
51. Lee KH, Jung YW, Song SY, et al. Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(9):1779-1786.
52. Wattanayingcharoenchai R, Rattanasiri S, Charakorn C, Attia J, Thakkestian A. Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2021;128(1):25-35.
53. Carvalho N, Margatho D, Cursino K, Benetti-Pinto CL, Bahamondes L. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2018;110(6):1129-1136.
54. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2017;108(1):125-136.
55. Stratton P, Sinaii N, Segars J, et al. *Return of Chronic Pelvic Pain From Endometriosis After Raloxifene Treatment A Randomized Controlled Trial*.; 2007;3:207-211.
56. Geoffron S, Cohen J, Sauvan M, et al. Endometriosis medical treatment: Hormonal treatment for the management of pain and endometriotic lesions recurrence. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecologie Obstetrique Fertilité et Senologie*. 2018;46(3):231-247.
57. Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):485-496.

58. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2007;88(4):789-794.
59. Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: Effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Human Reproduction*. 2013;28(5):1221-1230.
60. Eberle A, Nguyen DB, Smith JP, Mansour FW, Krishnamurthy S, Zakhari A. Medical Management of Ovarian Endometriomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;143(1):53-66.
61. Huvinen E, Holopainen E, Heikinheimo O. Norethisterone and its acetate-what's so special about them? *BMJ Sex Reprod Health*. 2021;47(2):102-109.
62. Vercellini P, Ottolini F, Frattaruolo MP, Buggio L, Roberto A, Somigliana E. Shifting from Oral Contraceptives to Norethisterone Acetate, or Vice Versa, because of Drug Intolerance: Does the Change Benefit Women with Endometriosis? *Gynecol Obstet Invest*. 2018;83(3):275-284.
63. Buggio L, Somigliana E, Barbara G, Frattaruolo MP, Vercellini P. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(15):1569-1581.
64. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, Venturini PL, Biscaldi E, Remorgida V. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: A pilot study. *Human Reproduction*. 2010;25(1):94-100. doi:10.1093/humrep/dep361
65. Kaser DJ, Missmer SA, Berry KF, Laufer MR. Use of Norethindrone Acetate Alone for Postoperative Suppression of Endometriosis Symptoms. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(2):105-108.
66. Bizzarri N, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(13):1889-1902.
67. Lee DY, Lee JY, Seo JW, Yoon BK, Choi DS. Gonadotropin-releasing hormone agonist with add-back treatment is as effective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(6):1257-1263.
68. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2009;35(6):1069-1076.
69. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: A 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Human Reproduction*. 2010;25(3):633-641.
70. Girbash EF, Sherif HE, Radwan AM, Abdeldayem HM. Dienogest versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(3):947-952.

KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMALAR

BKİ
BMD
CA125
CA19-9
AMH
KOK
NETA
NGF
DE
MRKH
IL
ER
PR
YÜT
GnRH
PG
IVF
FDA
FSH
NGF
MMP
UÜTF
KPA
VAS
GÜSB
GİSB
KPA
CRP
WBC
HGB
PLT
LDL
HDL
AST
ALT
MPA
NSAİD
VIP
DNG
DSG

AÇIKLAMA

Beden Kitle İndeksi
Kemik Mineral Dansitesi
Karbonhidrat Antijeni 125
Karbonhidrat Antijeni 19-9
Anti Müllerian Hormon
Kombine Oral Kontraseptif
Noretindron Asetat
Sinir Büyüme Faktörü
Derin İnfiltran Endometriozis
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
İnterlökin
Östrojen Reseptörü
Progesteron reseptörü
Yardımcı Üreme Teknikleri
Gonadotropin-Releasing Hormone
Prostaglandin
In Vitro Fertilizasyon
Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
Foliküler Stimulan Hormon
Nöral Growth Factor
Matriks metalloproteinazlar
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kronik Pelvik Ağrı
Vizüel Analog Skala
Genitoüriner sistem bulguları
Gastrointestinal sistem bulguları
Kronik pelvik ağrı
Serum reaktif protein
Beyaz kan hücresi
Hemoglobin
Platelet
Düşük dansiteli lipoprotein
Yüksek dansiteli lipoprotein
Aspartat transaminaz
Alanin transaminaz
Medroksiprogesteron Asetat
Non-steroid Antiinflatuar İlaç
Vazoaktif İntestinal Peptit
Dienogest
Desogestrel

LNG-IUD
ENG-implant
SERM
TNF

Levonorgestrel rahim içi araç
Etonogestrel implant
Seçici Östrojen Reseptör Modölatör
Tümör Nekroz Faktör



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Endometrioziste patofizyolojik yollar ve klinik sonuçlar.....	6
Şekil-2: Spinal hiperalejinin patogenezi.....	9
Şekil-3: NETA ve dienogest grubundaki hastaların aylara göre bırakma sayılarının dağılım grafiği.....	67



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların NETA ve dienogest kullanım durumuna göre demografik özellikleri ile ilgili ortalamaların karşılaştırması.....	26
Tablo 2: Hastaların NETA ve dienogest kullanım durumuna göre demografik özellikleri ile ilgili oranların karşılaştırması.....	27
Tablo 3: Hastaların tedavi başlangıcında (sıfırıncı ayda) NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamaların karşılaştırması.....	28
Tablo 4: Hastaların tedavi başlangıcında (sıfırıncı ayda) NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik bulguları ile ilgili oranların karşılaştırması.....	29
Tablo 5: NETA ve Dienogest kullanan hastaların jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamalarının sıfırıncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması.....	30
Tablo 6: NETA ve dienogest kullanan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamalarının sıfırıncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması.....	37
Tablo 7: NETA ve dienogest kullanan hastaların jinekolojik bulguları ile ilgili oranlarının sıfırıncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması.....	46
Tablo 8: NETA kullanan hastaların jinekolojik bulguları ile ilgili oranlarının sıfırıncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması.....	47
Tablo 9: Dienogest kullanan hastaların jinekolojik bulguları ile ilgili oranlarının sıfırıncı, altıncı ve on ikinci aylara göre karşılaştırması.....	49
Tablo 10: NETA ve dienogest kullanan hastaların BMD bulgusunun sıfırıncı aya göre on ikinci ayda karşılaştırması.....	50
Tablo 11: Hastaların altıncı ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamaların karşılaştırması.....	51
Tablo 12: Hastaların altıncı ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik bulguları ile ilgili oranların karşılaştırması.....	52
Tablo 13: Hastaların on ikinci ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik ve laboratuvar bulguları ile ilgili ortalamaların karşılaştırması.....	53
Tablo 14: Hastaların on ikinci ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre jinekolojik bulguları ile ilgili oranların karşılaştırması.....	54
Tablo 15: NETA ve dienogest kullanan hastaların altıncı ve on ikinci aylardaki yan etkilerinin karşılaştırması.....	55
Tablo 16: Hastaların altıncı ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre yan etkiler açısından ortalamaların karşılaştırması.....	56
Tablo 17: Hastaların on ikinci ayda NETA ve dienogest kullanım durumuna göre yan etkiler açısından ortalamaların karşılaştırması.....	57

Tablo 18: Hastaların tedaviyi bırakma durumlarına göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin oranlarının karşılaştırması.....	58
Tablo 19: Hastaların tedaviyi bırakma durumlarına göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin ortalamalarının karşılaştırması.....	60
Tablo 20: Tedaviyi bırakan hastaların aldığı tedavi şekline göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin oranlarının karşılaştırması.....	61
Tablo 21: Tedaviyi bırakan hastaların aldığı tedavi şekline göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin ortalamalarının karşılaştırması.....	63
Tablo 22: Tedaviyi bırakan hastaların bırakma periyoduna göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin oranlarının karşılaştırması.....	64
Tablo 23: Tedaviyi bırakan hastaların bırakma periyoduna göre tanımlayıcı ve bazı diğer özelliklerin ortalamalarının karşılaştırması.....	65





EK ŞEKİL-1

Ek şekil-1: de çalışmamız süresinde kullandığımız hasta takip formumuz belirtilmiştir.

ENDOMETRİOZİS VE AĞRI: TEDAVİ VE REKÜRRENSTE DİNOGEST Mİ NETA MI DAHA ETKİN? PROSPEKTİF RANDOMİZE ÇALIŞMA											
PROTOKOL NO:		AD-SOYAD:			TEL:		E-MAİL:				
Yaş	Med, Hal	G	P	A	Y	Adet Düzeni:					
KİŞİSEL ÖZELLİKLER											
Boy	Kilo	BMI	Sigara		Alkol		Diğer				
Sistemik Hastalık:			Kullandığı İlaçlar:								
Geçirilmiş Op:			Alerji:								
ENDOMETRİOZİS TANISI İLE İLGİLİ ÖNCEKİ TEDAVİLER											
Medikal:	İlaç	Süre	Brakma Nedeni			Toplam İlaç Kullanım Süresi					
Cerrahi:	Merkez	Yapılan Cerrahi	Op. Kısa Not			Diğer					
TEDAVİ ÖNCESİ YAKINMA											
DM skor	DP skor	KPA skor	DK skor	GI	VAR	YOK	GU	VAR	YOK	DİĞER	
TEDAVİ ÖNCESİ PELVİK MUAYENE											
PVV	UTERUS	RV ALAN	ADNEKSLER		RM						
SERVIKS											
TEDAVİ ÖNCESİ ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME											
Uterus	Çap	Adenomyozis			Diğer						
	 / /	Asimetri	Kist	Adenomyom	JZ						
Sağ Ovar	Normal	AFC	OMA – Sayı – Çap	Sol Ovar	Normal	AFC	OMA – Sayı – Çap				
Douglas	Sağ US hassasiyet		Sol US Hassasiyet		Sliding	Nodül					
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Var	 mm		
BAŞVURU TARİHİNDEKİ LABARATUAR DEĞERLERİ											
Sıkışık Günü:	AMH:	CA 125:	CRP:	CA 19.9:	HE-4:	WBC:	Hgb:	Plt:			
LDL	HDL	Trigliserid	AST	ALT	Kolesterol	BMD:					
TEDAVİ		NETA (PROTOKOL NUMARA SONU TEK)			DİNOGEST (PROTOKOL NO SONU ÇİFT)						

TEDAVİNİN 6. AYINDA :YAKINMALAR											
DM skor	DP skor	KPA skor	DK skor	GI SEMPT	VAR	YOK	GU	VAR	YOK	DİĞER	
TEDAVİNİN 6. AYINDA; PELVİK MUAYENE											
PVV	UTERUS	RV ALAN	ADNEKSLER		RM						
SERVIKS											
TEDAVİNİN 6. AYINDA; ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME											
Uterus	Çap	Adenomyozis			Diğer						
	 / /	Asimetri	Kist	Adenomyom	JZ						
Sağ Ovar	Normal	AFC	OMA – Sayı – Çap	Sol Ovar	Normal	AFC	OMA – Sayı – Çap				
Douglas	Sağ US hassasiyet		Sol US Hassasiyet		Sliding	Nodül					
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Var	 mm		
TEDAVİNİN 6. AYINDA; LABARATUAR DEĞERLERİ											
SURE	AMH	CA 125	CA 19.9	CRP	HE-4	WBC	Hgb	Kolesterol			
LDL	HDL	Trigliserid	AST	ALT	Plt	diğer					
TEDAVİNİN 6. AYINDA; YAN ETKİLER											
KİLO ALIMI	Var (1-10)	Yok	ALOPESI	Var (1-10)	Yok	LIBİDO AZALMASI	Var (1-10)	Yok			
METRORAJİ	Var (1-10)		GI SEMP.	Var (1-10)		VAJİNAL KURULUK	Var (1-10)				
AKNE	Var (1-10)		BAŞ AĞRISI	Var (1-10)		DUYGU DEĞİŞİMİ	Var (1-10)				

TEDAVİNİN 12. AYINDA: İLAÇ KULLANIMI											
TEDAVİNİN 12. AYINDA: YAKINMALAR											
DM VAS	DP VAS	KPA VAS	DK VAS	GI SEMPT	VAR	YOK	GÜ	VAR	YOK	DİĞER	
TEDAVİNİN 12. AYINDA: PELVİK MUAYENE											
PVV	UTERUS		RV ALAN		ADNEKSLER			RM			
SERVIKS											
TEDAVİNİN 12. AYINDA: ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME											
Uterus	Çap		Adenomyozis					Diğer			
	 / /		Asimetri	Kist	Adenomyom			JZ			
Sağ Over	Normal	AFC	OMA – Sayı – Çap		Sol Over		Normal	AFC	OMA – Sayı – Çap		
Douglas	Sağ US hassasiyet		Sol US Hassasiyet		Sliding		nodül				
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Var	 mm		
TEDAVİNİN 12. AYINDA: LABORATUAR DEĞERLERİ											
SÜRE	AMH	CA 125	CA 19.9	CRP	HE-4	WBC	Hgb	kolesterol			
LDL	HDL	AST	Trigliserid	ALT	Plt	BMD	Diğer:				
TEDAVİNİN 12. AYINDA: YAN ETKİLER											
KILO ALIMI	Var (1-10)	Yok	ALOPESİ	Var (1-10)	Yok	LIBİDO AZALMASI		Var (1-10)	Yok		
METORRAJİ	Var (1-10)	Yok	GI SEMP.	Var (1-10)	Yok	VAJİNAL KURULUK		Var (1-10)	Yok		
AKNE	Var (1-10)	Yok	BAŞ AĞRISI	Var (1-10)	Yok	DUYGU DEĞİŞİMİ		Var (1-10)	Yok		

HASTALARLA İLGİLİ ALINACAK DİĞER NOTLAR

ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜCÜLERİ

- ✓ Prof.Dr.Gürkan Uncu
- ✓ Doç.Dr.İşıl Kasapoğlu
- ✓ Öğretim Görevlisi Dr. Kiper Aslan
- ✓ Araştırma Görevlisi Dr. Tansu Bahar Gürbüz
- ✓ AD Başkanlığı tarafında aylık belirlenen Endometriyozis Polikliniğinde görevli Araştırma Görevlileri

ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLME BASAMAKLARININ YÜRÜTÜCÜLERİ

- I. Endometriyozis polikliniğinde ağrı nedeniyle progesteron tedavisi uygulanacak hastalar dahil edilir.
- II. Endikasyon Prof.Dr.Gürkan Uncu veya Doç.Dr.İşıl Kasapoğlu tarafından verilir
- III. Protokol numarası tek ile bitenlere NETA, çift ile bitenlere Dienogest verilir.
- IV. Progesteron tedavisi başlanan hastalar görevli araştırma görevisi tarafından Dr.Tansu Bahar Gürbüz'e haber verilir.
- V. Hastanın çalışma takip formu Tez araştırma sorumlusu tarafından doldurulur.
- VI. Çalışmaya dahil edilen hastaların 6. ve 12.ay kontrollerinde de aynı yol izlenir.

TEŞEKKÜR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tıp eğitimim ve uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, her zaman daha iyi olmam için destekleyen, çalışkanlığını, disiplinini, enerjisini örnek aldığım, Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünü seçmem de en büyük etkisi olan, ailemden biri kadar sevdiğim ve derin saygı duyduğum anabilim dalı başkanımız, tez danışmanım, doktorum, yol gösterenim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya,

Başladığım ilk günden itibaren bilgisi ve tecrübesi ile desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN'a, obstetriyi sevdiren, üzerimde sayısız emeği bulunan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e, mesleki bilgi birikimini, disiplinini, becerisini ve titizliğini her zaman örnek aldığım hocam, Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU'na, eğitim hayatım boyunca her zaman manevi desteğini hissettiğim, çalışma disipliniyle klinik ve cerrahi tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili abim, hocam Doç. Dr. Adnan ORHAN'a, geldiği günden itibaren bizi her zaman destekleyen, tüm bilgisini ve tecrübesini yorulmadan aktarmaya çalışan, beraber çalışmaktan keyif aldığım, güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Yakup YALÇIN'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgisiyle her zaman yol gösteren, ihtiyacım olduğunda desteğini her zaman yanımda hissettiğim, cerrahi ve akademik yeteneğini örnek aldığım sevgili abim, hocam Doç. Dr. Kiper ASLAN'a,

Araştırma görevliliği sürecimde birlikte huzurla çalıştığım, tüm zorluklara katlanmayı kolaylaştıran, yanımda olan, çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma,

Tüm bu süreçte birlikte çalışmaktan ve nöbet tutmaktan büyük mutluluk duyduğum, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda görev yapan ve yapmış olan başta başebelerim ve başhemşirelerim olmak üzere tüm ebelerimize, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve sağlık personelimize,

Son olarak, tüm yaşamım boyunca üzerimden emeklerini, sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim, tüm zorluklara rağmen beni bugünlere getiren, beni kocaman sevgileriyle büyüten, iyi ki sizin çocuğunuzum dediğim başta canım anneme ve babama, canım kardeşlerim Pınar ve Melih'e, beni büyütmüş olan, asaletini her zaman örnek aldığım akıl verenim, yol gösterenim canım babanneme teşekkür ederim.
İyi ki varsınız...

Bursa, 2024



ÖZGEÇMİŞ

tarihinde da doğdum. İlköğrenimimi Sabancı İlköğretim okulunda tamamladım. Lise hazırlık eğitimimi Bilkent laboratuvar lisesinde, kalanını İbrahim Hakkı Fen lisesinde tamamladıktan sonra 2011 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. Tıp eğitimimi 2018 yılında tamamladım. 16.07.2019 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım.

