

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI

**MENORAJİ OLGULARINDA MEDİKAL TEDAVİ
SEÇENEKLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Özgür Gelen

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sezai Şahmay

İSTANBUL, 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgilerinden faydalandığım, başta Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Seyfettin Uludağ olmak üzere tüm öğretim üyelerine;

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan tez danışman hocam Prof. Dr. Sezai Şahmay'a;

Tezimin çalışma aşamasında yardımlarını esirgemeyen biyokimya laboratuvarı çalışanları ve tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği poliklinik hemşire, personel ve çalışanlarına;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellere;

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan anne ve babama; bana olan desteklerini her zaman hissettiğim çok sevdiğim abim ve ablama;

Tıp hayatımın başlangıcından şu ana kadar iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan sevgili eşim Dr. Sema Aylan Gelen'e;

Çok teşekkür ederim.

Dr. M. Özgür GELEN

İstanbul, 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
3. MATERYAL VE METOD	28
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	53
7. ÖZET	54
8. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	55
9. KISALTMALAR	56
10.KAYNAKLAR	57

GİRİŞ VE AMAÇ

Disfonksiyonel uterin kanama deyimi genelde organik bir neden olmadan oluşan kanama bozukluklarını kapsar. Fakat literatüre bakıldığında, karmaşa yaratacak yayınlara rastlamak mümkündür. Bunun nedeni, terminoloji açısından tam bir fikir birliği olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu bilgiler ışığında genel anlamda kabul edilen menoraji tarifi, menstrüasyonun yedi günden fazla sürmesi, günde altı ped veya tampondan fazlasını gerektiren menstrüel kanama veya toplam menstrüel kanama miktarının 80 ml'den fazla olmasıdır.

Kadın hastalıkları ile ilgili poliklinik başvurularının yaklaşık olarak %20'sini adet düzensizlikleri oluşturur (1). Menoraji ise reproduktif yaştaki kadınların %5'inde görülür ve jinekologlara başvuranların %12'sini oluşturur (2). Ayrıca menoraji şikâyeti vaginal enfeksiyonlardan sonra jinekologların en sık karşılaştığı ikinci yakınma nedenidir. İngilterede her yirmi kadından biri menstrüasyon dönemindeki fazla kanama nedeni ile genel jinekoloji polikliniğine başvurmaktadır (1, 3, 4, 5).

Menstrüel kanama bozuklukları medikal olduğu kadar aynı zamanda sosyal de bir sorundur. Çünkü menoraji ile birlikte düşük serum hemoglobin düzeyi (<12g/dl) sık görülmekte ve bu hastaların anemiye bağlı günlük aktiviteleri de etkilenmektedir. Ancak normal serum hemoglobin düzeyinin de menorajide olabileceği bilinmelidir (6,7).

Disfonksiyonel kanamaların tedavisinde medikal ve cerrahi olmak üzere başlıca iki yaklaşım söz konusudur. Cerrahi tedavi yöntemleri full küretaj, endometrial ablasyon ve histerektomidir. Medikal tedaviler ise hormonal ve hormonal olmayan tedavilerden oluşmaktadır.

Hormonal tedavide, Kombine Oral Kontraseptifler (KOK), oral progesteronlar, danazol, GNRH agonistleri ve levonorgestrel salınlımlı intrauterin araç kullanılır. Hormonal olmayan tedavide ise, Traneksamik asit (TE) ve Non Steroid Antiinflamatuvarlar (NSAI) kullanılır.

Yapılan bir çalışmada, menoraji nedeniyle başvuran kadınların % 20.5'ine histerektomi yapıldığı bulunmuştur (8). Uygulanan medikal tedavilerin etkili olması, menorajide bu cerrahi girişim oranlarının azalmasına neden olacaktır.

Yapılan çalışmalar menoraji tanısı alan hastalarda TE tedavisi sonrası ortalama hemoglobin değerlerinin ve günlük yaşam aktivitelerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca menstrüel kan kaybının ve günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısının da azaldığı tespit edilmiştir (9, 10, 11, 12). TE'nin menstrüel kan kaybını diğer tedavilerle (NSAI, Luteal faz oral gestagenler) kıyaslandığında daha fazla azalttığı bulunmuştur (13).

Bu çalışmanın amacı; menoraji yakınması ile kadın hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda, medikal tedavi seçeneklerinin (TE, KOK, gestagen) menstrüel kanama süresine, günlük kullanılan ped ve/veya tampon miktarına, hemoglobin ve hematokrit düzeyine, lipid profiline ve hormonlar üzerine olan etkilerinin incelenmesi ve en verimli medikal tedavi yönteminin belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

A. TANIM VE SIKLIK

Disfonksiyonel uterin kanama deyimi genelde organik bir neden olmadan oluşan kanama bozukluklarını kapsar. Fakat literatüre bakıldığında, karmaşa yaratacak yayınlara rastlamak mümkündür. Bunun nedeni, terminoloji açısından tam bir fikir birliği olmamasından kaynaklanmaktadır.

Ülkemizde genellikle normal menstrüel kanama sınırlarını aşan kanamalar patolojik kanama olarak kabul edilir. Patolojik uterus kanamaları organik bir nedene bağlı olabildiği gibi, herhangi bir organik neden olmadan da oluşabilir. Kanama yapan organik etkenlere örnek olarak endometriyum poliplerini, submuköz myomları ve endometriyum kanserini örnek olarak gösterebiliriz. Organik bir nedene bağlı olmayan, normal dışı uterus kanamalarına da **disfonksiyonel kanama** adı verilir. Bu nedenle disfonksiyonel kanama tanısı, diğer kanama yapan nedenlerin ekarte edilmesinden sonra konan bir tanıdır (14).

Menoraji her menstruasyon kanamasında 80 ml veya daha fazla kan kaybı olması olarak tanımlanır. Reprodüktif yaştaki kadınların %5'inde görülür ve jinekologlara başvuranların %12'sini oluşturur (2).

Disfonksiyonel kanamaların %90'ı anovulatuardır ve bunların çoğu 35-45 yaşları arasında görülürler (15).

B. UTERUS MORFOLOJİSİ

Uterus en distalde serozal tabaka (perimetrium), ortada adale tabakası (myometrium) ve en iç tarafta da endometriyum olmak

üzere 3 tabakadan oluşmuştur. Myometriumda da manyetik rezonans ile 2 ayrı tabakanın varlığı gösterilmiştir (16).

Endometriyum 2 anatomik komponent olan stroma ve glandlardan oluşur. Stroma fibroblasta benzer konnektif dokudan ibarettir. Stromal kolonlar myometriumdan uterus lumenine doğru uzanır. Stromanın daha iç kısmı ise tek tabaka kolumnar epitel ile döşelidir (16). Endometrial stroma mezenşimal hücreler, kollajen ve retikulin liflerinden yapılmıştır. Stromayı endometrial glandlar destekler ve vaskülarizasyon açısından zengindir (16).

Endometrial glandlar, uterus lumeninden stromanın derinliklerine doğru uzanır. Bu kavernoöz glandlar, endometriyum yüzeyindeki kolumnar epitel hücrelerine benzeyen ince bir tabaka sekretuar hücrelerdir. Steroid hormon etkisi ile endometrial glandlar glikojen, glikoprotein, lipid ve mukopolisakkaridden zengin besleyici mukus salgılarlar (16).

Endometriyumda sekretuar fazda 2 anatomik tabaka mevcuttur:

1.Stratum (lamina) basalis (Bazal tabaka): Myometriuma en yakın tabaka olup, siklus değişikliklerine iştirak etmez. Her siklus sonunda buradan yeni fonksiyonel tabaka gelişir.

2.Stratum (lamina) fonksiyonalis (Fonksiyonel tabaka): Siklus değişikliklerine iştirak eden tabaka olup, burada da 2 ayrı tabaka mevcuttur.

a) Stratum spongiosum, stratum bazalisin üzerinde olup, geniş guddelerin ve ödemli stromanın varlığı nedeniyle sünger görünümündedir.

b) Stratum kompakta, uterus lumenine bakan en yüzeyel kısım olup, glandların kanal (ağız) kısımları bulunmasından dolayı kompakt görünümündedir.

A.uterina uterusu girdikten sonra, A.arcuatus adını alarak uterusu çepeçevre kuşatırken, uterusun endometriyumuna doğru dallar verir. A.arcuatusun uterus derinliklerine doğru ilerlerken verdiği bu dallar A.radialis adını alır. A. radialis ise sonunda endometriyumda bazal ve spiral arterioller olarak sonlanır. Her bir arteriol 4-7mm² endometrial alanı kanlandırır. Endometriyumda bulunan bu 2 tip arteriol, bazal tabakada kısa düz yapıda, fonksiyonel tabakada ise kıvrımlı yapıdadır. Yeni arterioller, menstrüel kanama sonunda kalan bazal tabakadaki arter kalıntılarından yeniden oluşurlar (17, 18). Spiral arterler kıvrımlıdır ve tüm endometriyumda uzanır ve steroidlere cevap verirler. Düz kısa arterler ise bazal tabakayı besler, menstruasyon olayına katılır, bazal arterler hormonal değişimden etkilenmez (14).

C. NORMAL MENSTRÜEL SIKLUS

Reprodüktif dönem boyunca, endometriyum her ay muhtemel bir gebelik için hazırlık yapar ve gebelik oluşmadığı takdirde ise adet kanaması olarak atılır. Yaklaşık 30-35 yıl boyunca, her ay tekrarlayan bu olay önemli ölçüde overlerde folikül gelişimi sırasında salgılanan östrojen ve progesteron hormonlarının kontrolü altındadır. Bu olaylarda korteks, hipotalamus ve hipofiz çok önemli rol oynar (14).

Menstrüel siklus dönemleri

Menstrüel siklus 4 dönem ile karakterizedir:

1.Foliküler faz (Proliferasyon): Folikül gelişim dönemi olup, menstrüel kanamadan sonra başlar ve LH eğrisinin başlaması ile sonlanır. Bu dönemde FSH ve LH etkisi ile folikül gelişmesine paralel olarak, gelişmekte olan foliküllerden östrojen sekresyonu söz konusudur. Östrojen etkisi ile de endometriyumda proliferasyon görülür.

2.Periovulatuar faz: Preovulatuar LH eğrisi ve ovülasyonun olduğu dönemdir.

3.Luteal faz (Sekresyon): Ovülasyondan sonraki dönemdir. Ovülasyon sonrasında graaf folikülünün korpus luteuma dönüşmesi ile başlar, menstrüel kanama başlaması ile sonlanır. Bu dönemde korpus luteumdan salgılanan progesteron etkisi ile östrojen etkisinde kalmış endometriyumda sekretuar değişiklikler görülür.

Bu değişikliklerin amacı fertilize ovumun implantasyonu ve gebeliğin erken döneminin devamlılığıdır.

4.Menstrüel faz: Endometrial kanama, bir başka ifade ile endometriyumun dökülme dönemidir.

Menstrüel siklusu, kısa süren menstrüel ve periovulatuar fazları ayrı bir dönem olarak kabul etmeyerek, foliküler (proliferasyon) ve luteal (sekresyon) faz olmak üzere 2 bölümde de incelemek mümkündür. Genelde menstrüel siklus 2 bölümde ele alınır (14).

Proliferasyon fazının uzunluğu, folikül gelişim hızına bağımlı olarak değişken olup, 10-16 gün kadardır. Buna karşılık sekresyon döneminin uzunluğu daha belirli bir süre olup, ortalama olarak 14 gün kadardır. Bir başka ifade ile menstrüel siklus uzunluğu, proliferasyon fazının uzunluğuna bağımlıdır (14).

Normal menstrüel kanama ortalama 28 günde bir olup, 21–35 gün arasında değişen aralıklarla görülen, 8 günden az süren, ortalama 20-80ml kan kaybı ile giden düzenli kanamalardır. Pratik nedenler ile daha önceki menstrüel düzeninde bozulma şikâyetleri olanların da (gün içinde kullanılan pedlerin sayısında ani artış, normal menstruasyon süresinden 3 gün ya da daha fazla sapma, menstruasyonlar arasındaki sürede 4 gün ya da daha fazla bir değişiklik) anormal uterin kanama olarak değerlendirilmesi uygundur (15).

Normal menstrüel siklusta özellikle endometrial değişiklikler ve kanama mekanizmasında oluşan patolojiler, disfonksiyonel kanamaların oluşmasında önemli rol oynamaktadır.

1. Proliferasyon fazı

Proliferatif faz başlangıcında, endometriyum düzensiz durumda olup, dolaşım sistemi aksamış, stroma boyunca dışarıya çıkmış kan hücreleri yayılmıştır. Bazen sadece bazal tabaka kalır. Guddeler masere olmuş ve bozulmuştur. Menstrüel dönem sonrası endometriyum kalınlığı sadece 1 mm'dir (18). Menstrüel fazın tamamlanmasını izleyen saatlerde derhal reperasyon olayı başlar. Yüzey, gland ve stromadan gelen epitel ile kaplanır (18). Epitel ve stroma hücrelerinde mitoz sıktır (18). Proliferatif fazın ilk birkaç gününde epitel yüzeyi devamlılık kazanır, endometrial glandlar yenilenir. Glandlar başlangıçta düz, dar ve tübüler yapıdadır, zamanla uzar ve genişleyerek kıvrımlar başlar (17). Artan östrojen etkisi ile endometriyumda proliferasyon başlar. Glandlarda ve stromada östrojen ve progesteron reseptörlerinin en fazla olduğu dönem, proliferasyon döneminin orta ve sonlarıdır (16, 19).

Östradiol endometrial hücrelerde proliferasyon, gland oluşumu ve vasküler gelişmeyi uyarırken, kendi reseptörlerini ve progesteron reseptörlerini artırır. Östrojen direkt olarak mitozu neden olmaz, fakat düzenleyici proteinler yolu ile bu etkiye yol açar. Proliferatif faz sonunda endometriyum kalınlığı 5-8 mm olur. Bu dönemde endometrial glandlar daha geniş ve daha kıvrımlı olur, bazı hücreler glikojen yapmaya başlar (14).

2. Periovulatuvar faz

Bu dönemde uterusta belirgin bir değişiklik yoktur. Endometrial kalınlık 8-9 mm'dir. Periovulatuvar dönemin sonlarına doğru glandüler hücrelerde sekretuar aktivite belirtileri vardır. Progesteron

reseptörleri en üst düzeydedir (19). Artan progesterona karşı hücrelerde glikojenden zengin vakuoller belirir, glandların lümeninde mütine benzer bir madde belirmeye başlar (16).

3. Sekretuar faz

Ovülasyondan sonra oluşan korpus luteum progesteron salgılamaya başlar. Bu dönemde, daha önce östrojen etkisi altında kalmış endometriyumda progesteron etkisi ile bir yandan östrojenin etkisi azalırken, diğer yandan da gebelik hazırlığı için gerekli yapısal değişimlerle dengelenmeye başlar. Progesteron, potent östrojen olan östradiölü daha zayıf östrojen olan östrona dönüştüren enzim olan 17p-hidroksisteroid oksiredüktaz enzimini aktivite eder (19). Böylelikle progesteron hem östrojen reseptörlerini azaltır hem de bu enzimatik değişikliklere yol açması sonucunda östrojenin sekretuar endometriyumuna olan etkisini azaltır (19).

Bu dönemdeki değişiklikler iki ayrı bölümde incelenebilir. Ortalama süresi 14 gün olan bu dönemin ilk yarısı glandüler epitel değişiklikleri, ikinci ve son yarısı ise stromal değişikliklerle karakterizedir (20).

4. Menstrüel faz

Konsepsiyon olmadığı takdirde korpus luteum gerileyerek östrojen ve progesteron azalır. Bu hormonal değişiklikler sonucunda hormonal destekten yoksun kalan endometriyumda çökme, büzüşme ortaya çıkar. Menstrüel siklusun ikinci yarısındaki stromal hücrelerdeki desidüal reaksiyon, menstrüasyon öncesinde geriler. Endometrial tabakada oluşan bu gerileme, yani çökme, spiral arterlerde daha fazla kıvrımlara neden olur. Bunun sonucunda endometriyumdaki fonksiyonel tabakadaki spiral arterlerde staz ve vazodilatasyon oluşur. Daha sonra ise menstrüel kanamadan hemen önce spiral arterlerde şiddetli bir spazm ve vazokonstriksiyon olur. İşte belirgin bu iki fizyolojik olayın, yani desidüal reaksiyondaki gerileme ve spiral arteriollerdeki

vazokonstriksiyonun hangisinin başlatıcı faktör olduğu bilinmemektedir. Sonuçta endometriyumda kan akımı bozulduğundan iskemik ve nekrotik değişiklikler görülür (21). Fajil damarlarda rüptür başlar, damar dışına çıkmış olan kan interstisyel mesafede birikmeye başlar. Hasar görmüş spiral arteriollerden ve venlerden gelen kan endometrial kaviteye sızmaya başlar. Bir miktar kan da diapedez yoluyla damar duvarlarından sızar. Doku parçalanması ile sonuçlanan dejenerasyon ve fonksiyonel endometriyumda dökülme kanama ile birlikte uterin kaviteden atılmaya başlar, yani menstruasyon başlar. Dökülme endometriyum yüzeyinden başlayarak derinliklere doğru devam eder (16). Menstrüel kanama sırasında endometriyumun fonksiyonel tabakasının 2/3'ü dökülür. Dökülen doku ve kan miktarı östrojenin endometriyum üzerine olan etki süresine bağlıdır (19). Menstrüel kanamanın başlangıcından yaklaşık 20 saat kadar sonra, yani endometrial dökülmenin çoğunluğu oluştuğundan sonra spiral arteriollerde oluşan vazokonstriksiyon ile hemostaz daha da artar. Yaklaşık kanamanın başlangıcından 36 saat kadar sonra da, bir yandan kanama devam ederken bir yandan da endometriyumun bazal tabakasında yenilenme başlar (14).

Menstrüel kanama mekanizmasına etkili başlıca faktörler aşağıda özetlenmiştir;

1. **Vasküler:** Menstrüel kanama başlangıcına yakın endometriyumda büzüşme olur. Bu da spiral arterlerde staza ve daha sonra da vazokonstriksiyon ve vasküler zedelenmelere neden olur. Başlangıçta bu zedelenmiş damarlardan oluşan kanamaları daha sonra doku dökülmeleri izler.
2. **Lizozomlar:** Menstrüasyon öncesinde endometriyumda lizozom artışı gösterilmiştir. Lizozomların ise endometriyumda büzüşmelere yol açtığı gösterilmiştir.
3. **Relaksin:** Premenstrüel dönemde endometrial stromanın çözülmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

4. **Hemostatik:** Hemostatik mekanizma vücudun diğer bölgelerindeki hemostatik mekanizmadan farklıdır. Endometrial dokulardaki trombosit adhezyonu önce inhibe edilir ardından kanamanın artışı ile birlikte hasar görmüş damarlar trombosit ve fibrin tıkaçları ile kapanır. Vasküler yaralanmalarda, trombositler tıkaç oluşturarak bu travmatik bölgeyi tıkar. Daha sonra da bu trombositlerin etrafında fibrin lifleri birikerek trombüs oluşumunu sağlar. Bu nedenle trombosit agregasyon bozuklukları (Von Willebrand hastalığı), trombüs oluşum bozuklukları (Hemofili A, Afibrinojenemi) veya trombosit sayısında azalma menorajilere neden olabilmektedir.
5. **Fibrinoliz ve heparine benzer aktivite:** Menstrüasyon sırasındaki kan ve doku pasajı, fibrinoliz ile kolaylaşır. Normalde menstrüasyon sırasında fibrinolitik aktivite artış gösterir. Ancak bu artışın aşırı olması menorajiye yol açar. Uterusta bulunan mast hücrelerindeki granüllerde heparin bulunur. Luteal faz sonlarında heparin aktivitesi artarak menstrüel kanın pıhtılaşmamasına neden olur. Bu aktivite artışı fazla olduğunda ise menoraji nedeni olabilir
6. **Prostaglandinler:** Endometriyum ve myometrium prostaglandin sentezi yapabilirler (22). Steroidlerdeki azalma, progesteronun prostaglandin sentezine karşı inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve lokal prostaglandin artışı görülür. Prostaglandin F2 α (PGF2 α) myometrial kontraksiyon ve vazokonstriksiyona (iskemi) neden olarak premenstrüel rahatsızlıklara yol açar (16). Prostaglandin E2 (PGE2) ise myometrial kontraksiyon ve vazodilatasyona neden olur. Trombositlerde yapılan tromboksan vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olur. Damar cidarında yapılan prostasiklin ise vazodilatasyon, myometrial relaksasyon ve trombosit agregasyonunu engelleyici yönde etkilidir (22). Normalde PGF2 α aşırı menstrüel kanamaların oluşmasını engelleyici yönde etkilidir. PGF2 α azalması veya PGE2 ve prostasiklin artışının disfonksiyonel kanama nedeni olabileceği ileri sürülmektedir (22). Menstrüel kan prostaglandinden zengin olup, hemolize olmuş kan mukus, doku artıkları ve bazı mikroorganizmalar ihtiva eder ve

pıhtılaşmaz, küçük koagülumlar bulunabilir (17). Bozulan endometriyumdan oluşabilecek aşırı kanama vazokonstriksiyon, myometrial kontraksiyon ve trombositlerin lokal agregasyonu ile engellenir.

D. FİZYOPATOLOJİ

Menstrüel siklus bölümünde de anlatıldığı gibi, endometriyum, muhtemel bir gebelik için her ay yeniden yapılanma gösteren ve gebelik olmadığı takdirde ise adet kanı olarak dökülen özelliktedir. Tüm bu karmaşık olayların gelişiminde overden salgılanan steroid hormonlar önemli bir role sahiptir. Ancak endometriyumda gelişen olayların açıklaması bu kadar basit değildir, endometriyumdaki farklı komponentler de birbirlerini başta prostaglandinler olmak üzere farklı medyatörlerle etkilerler. Bir başka ifade ile endometriyum parakrin bir organ gibi rol oynar (14).

Disfonksiyonel kanamalar genellikle hipotalamo-hipofizer aksdaki serbestleştirici hormonlarla, gonadotropinler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir endokrin sorundur. Bu da ovülasyon bozukluklarına (genellikle anovülasyon) ve sonuçta da östrojen ve progesteron arasındaki dengenin bozulmasına yol açar. Normal bir menstruel siklus kanamasının oluşmasında normal bir sekretuar endometriyum yapılanması önemlidir. Östrojen veya progesteron sekresyonlarındaki bir dengesizlik farklı endometrial yapılanmaya yol açacağından düzensiz kanamalar oluşumuna neden olur (14).

Endometrial prostaglandinlerdeki değişiklikler de disfonksiyonel kanamaların oluşumunda rol alır (22). Bu hormonal dengesizlik ise endometriyumun normalden farklı olarak uyarılmasına (endometrial hiperplazi) ve dökülmesine neden olarak klinikte menstrüel kanama bozuklukları ile karakterize disfonksiyonel kanamalara neden olur. Nadiren koagülasyon defektleri, hipertiroidizm ve hipotiroidizm de disfonksiyonel kanamalara neden olabilmektedir (20, 23). Disfonksiyonel kanamalar ovulasyon faktörüne göre ovulatuar ve anovulatuar olmak üzere 2 grupta toplanır.

I. OVULATUAR DİSFONKSİYONEL KANAMALAR

Disfonksiyonel kanamaların %10'nu oluşturur. Ovulatuvar disfonksiyonel kanamada düzenli ovulasyon ve hormonal etki ile oluşan düzenli ağır kanamalardır. Menorajiye yol açan endometrial tabakadaki prostoglandin üretimi ve fibrinolitik aktivitedeki değişiklikler bu tip kanamalarda rol oynar (24).

a) Oligomenore: Relatif FSH eksikliğine bağlı olarak, folikül gelişimi gecikir ve foliküler faz uzar. Sonuçta 35 günden uzun aralıklarla oluşan kanamalar (oligomenore) ortaya çıkar.

b) Polimenore: Düzenli olarak 21 günden kısa sürede oluşan kanamalar olup, foliküler faz kısalması ile karakterizedir. Genellikle immatür overin gonadotropinlere karşı hipersensitivitesi nedeniyle foliküler faz kısalarak sık adet kanamaları (polimenore) oluşur.

c) Ovulasyon kanaması (Siklus arası kanama): Siklus ortasında ovülasyonu takiben östrojende relatif azalma sonucunda oluşan leke (spotting) şeklindeki kanamalardır. Bazı kadınlarda mikroskopik düzeyde olmasına rağmen, bazılarında menstrüel kanama kadar fazla olabilir. Tanıda bazal vücut ısısı kayıtları yararlı olabilir.

d) Luteal faz yetmezliği: Progesteron sekresyonunun yetersizliği sonucu oluşan luteal faz yetmezliklerinde disfonksiyonel kanamalar görülebilir. Luteal faz yetmezliklerine bağlı kanamalar genellikle premenstrüel spotting (leke) şeklinde oluşur, bazen de menoraji ile karakterizedir. Progesteron seviyesinin erken olarak azalması sonucu luteal fazın kısalmasından kaynaklanan kısa luteal faz ise disfonksiyonel kanama nedeni olmaz.

e) Korpus luteum aktivitesinin uzaması: Gebelik olmamasına rağmen progesteron yapımının devam etmesi sonucu oluşan

korpus luteumun devamlılık göstermesi, uzun siklus veya menstrüel kanamanın uzaması ile karakterize siklus bozuklukları ortaya çıkar.

II. ANOVULATUAR DİSFONKSİYONEL KANAMALAR

Disfonksiyonel kanamaların %90 gibi önemli bir bölümünü oluşturur. Anovülasyon reproduktif dönemin başlangıcı ve sonunda sıklıdır. Yaklaşık olarak siklusların %25'i anovulatuardır. Anovulatuvar siklus, menarştan sonraki ilk 2-3 yılda ve 40 yaştan sonraki dönemde oldukça sıklıdır. Reprodüktif dönemde ise normalde anovulatuvar siklus oranı % 2-10 arasındadır (18). Yeterli östradiol yapımı olmayan anovulatuvar kadınlarda disfonksiyonel kanama görülmez (20).

Kanamaların başlıca nedeni endometriyum üzerine progesteronla karşılanmamış yüksek düzeyde ve devamlı östrojen etkisidir.

Anovulatuvar siklusa bağılı disfonksiyonel kanamaların nedeni, endometriyumun uzun süre progesteronun baskılayıcı etkisi olmaksızın östrojenle uyarılmasıdır. Bu da endometriyumun devamlı proliferasyonuna yol açar. Ovülasyon olmayan kadınlarda, progesteron sekresyonu olmayacağından endometriyum proliferere olmaya devam eder. Bu nedenle anovulatuvar sikluslarda sıklıkla hiperplazi görülür. Östrojenik aktivite hem endometriyum hem de myometrium kalınlığını artırır. Endometrial hiperplazilerin çoğu ovulasyon zamanına kadar lineer olarak artış gösteren stromal dokudaki mitotik aktivitenin bir sonucudur. Devamlı östrojen etkisi veya östrojen düzeyinin azalması sonucunda endometriyum dökülür ve kanar. Bu kanamanın süresi ve miktarı mevcut hiperplazi derecesine göre değişir. Bu tip çekilme veya kırılma kanaması menstrüel kanama olmayıp, en sık görülen disfonksiyonel kanama şeklidir (16, 20).

Anovulatuvar kadınlarda sadece östrojen olduğundan endometriyumun yeniden yapılanması sadece östrojenle olmak zorundadır. Progesteron inhibisyonu olmadan devamlı östrojen

etkisi ile endometriyumda proliferatif endometriyumdan atipik adenomatöz hiperplaziye kadar ilerleyici değişiklikler oluşur. Bu durumda normal menstrüel kanama mekanizması bozulur. Çünkü östrojen daha ziyade endometrial gland ve damarlara, progesteron ise stroma üzerine etkilidir. Bu nedenle;

1. Progesteron eksikliğinde, progesteronun spiral arterioller, stroma ve glandlar üzerindeki biyokimyasal yapı üzerine olan etkisi oluşmaz. Yani endometriyum, yapısal destek olmadan sadece östrojen etkisi altında gelişir. Endometriyumda stromal matriks zayıf, vaskülarite yoğun ve glandlar sırt sırta durumdadır. Spiral arterlerde ritmik vazokonstriksiyon veya kıvrılma olmadığından staz, iskemi ve endometriyum dökülmesine yol açan vasküler kollaps görülmez. İyileşme de yeterli olmayıp, geçicidir. Böyle doku frajil olup, yüzeysel dökülme ve kanamaya eğilimlidir (21).

2. Progesteronun östrojeni baskılayıcı etkisi olmadığından, endometriyum devamlı östrojen etkisi altında gelişimini normalden fazla olarak sürdürür, bunun sonucunda da dökülmeye neden olur, yani kanamaya eğilimli doku miktarı artar.

3. Endometriyum dökülmesi düzensizdir. Böyle düzensiz dökülme ve rejenerasyon sonucunda bol, uzun süren ve irregüler menstrüel kanamalar oluşur. Bir bölgedeki doku yenilenir yenilenmez, diğer endometrial bölgelerde, doku frajilitesi ve dökülmesinden dolayı kanama devamlılık gösterir. Genellikle menstrüel kanamanın miktar ve süresi tedrici olarak artış gösterir. Giderek bir siklus diğerine yaklaşır ve sonunda, kanama devamlı bir hal alır. Anovulatuvar sikluslarda kanama nedeni ya östrojen çekilme kanaması, ya da östrojen kırılma kanaması şeklindedir.

E. DİSFONKSİYONEL KANAMALARDA KLİNİK VE TANI

Disfonksiyonel kanama tanısı, genellikle anamneze dayalı olup, kanama nedeni olabilecek organik lezyonların ekarte edilmesi ile konur. Disfonksiyonel kanamalar, menstrüel kanamaların ya ritminin, ya da miktarının veya her ikisinin birden bozulması ile ortaya çıkar. Reprodüktif dönemde görülen anormal uterin kanamalar klinik olarak 8 başlık altında toplanır;

1-Menoraji: Düzenli adet sırasında kanama miktarının 80 ml' den fazla veya kanama süresinin yedi günden uzun olmasıdır.

2-Hipermenore: Genellikle kanama miktarında artış olarak tanımlanır ve menoraji ile aynı anlamda kullanılır.

3-Hipomenore: Adet kanı çok az veya damla şeklindedir.

4-Kriptomenore: Endometrial veya uterusu ait patolojilerin söz konusu olmayıp kan akışının engellendiği durumlardır (servikal stenoz v.b.).

5-Polimenore: Adetlerin 21 günden daha sık olarak tekrarıdır.

6-Oligomenore: Adetlerin 35 günden daha uzun aralıklarla görülmesidir.

7-Amenore: Düzenli adet gören bir kadında altı siklusta veya oligomenore zemininde takip eden üç siklusta adet görülmemesi olarak tanımlanır.

8-Ara kanama (intermenstrüel kanama) ve metroraji: Reprodüktif yaşlarda düzenli adet dönemleri arasında görülen kanamalara intermenstrüel kanama, düzensiz aralarla oluşan kanamalara metroraji denir. Ara kanamalar lekelenme (spotting) tarzındadır.

9-Kontakt kanama ve postkoital kanama: Servikal kanser, erozyon ve ektropion, polip, akut servisit ve vajinitis bu tür kanama nedenleridir (25, 26, 27).

Bir kanamaya disfonksiyonel kanama tanısı koymadan önce, hastanın yaşına ve şikâyetlerine göre aşağıdaki tanı yöntemleri uygulanır.

1. Anamnez ve fizik muayene

2. Gebelik testi

3. Endokrin testler

4. Tiroid fonksiyonları

5. Hemogram

6. Pıhtılaşma faktörleri

7. Ultrasonografi (SİS)

8. Endometriyum biyopsisi

9. Histeroskopi,

9. Histerosalpingografi

Ultrasonografi ile birlikte SİS (salin infuzyon sonografi) uygulanması endometrial patolojilerin tanısında sensitivite ve spesifiteyi artırmaktadır.

Endometrial hiperplazi ve endometrial kanser olasılığını ekarte etmek amacıyla 40 yaş üzerinde endometrial biyopsi gereklidir. Hasta endometrial kanser riski altındaysa yaş faktörü gözetmeden biyopsi yapmak uygundur. Özellikle perimenopozal dönemdeki kadınlarda biyopsi sonucu görülmeden hormonal tedaviye başlanmamalıdır (20).

F. AYIRICI TANI

Düzensiz bir uterin kanamayı endokrin orijinli kabul etmeden önce normal dışı kanamalara neden olan gebelik, malignite, polip, endometrial hiperplazi ve kan hastalıkları gibi organik hastalıklar ekarte edilmelidir.

Disfonksiyonel kanama tanısı koymadan önce, sıklıkla vajinal kanamalara neden olabilen aşağıdaki faktörler düşünülmelidir:

1. Gebelikle ilgili sorunlar: İnkomplet abortus, missed abortus, plasenta ayrılma bölgesinin subinvölüsyonu, plasental polip, trofoblastik hastalıklar, ektopik gebelik
2. Jinekolojik maligniteler
3. Submüköz myom ve endometrial polipler
4. Kan hastalıkları
5. Hipotiroidizm
6. İntrauterin araç varlığı.
7. Genital infeksiyonlar

Ayırıcı tanıda doğal olarak hastanın yaş faktörü ön planda düşünülmelidir. Adolesan dönemdeki disfonksiyonel kanamaların %20'sinde etken koagülasyon defektleri iken, reproduktif dönem erişkin bir kadında etken çoğu kez gebelik patolojileridir. Buna karşılık perimenopozal dönemde ise endometrial hiperplazi ve endometrial poliplere daha sıklıkla rastlanmaktadır (14).

G. TEDAVİ

Disfonksiyonel kanamaların tedavisinde hastanın yaşı, kanamanın şiddeti ve kanamanın ovulatuar olup olmaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bundan başka; hastanın kilosu, hematokrit düzeyi, kanama süresi gibi faktörler de göz önüne alınarak ilaç seçimi ve tedavi süresi düzenlenir. Obez hastalarda daha yüksek dozda ilaç gerekir.

Tedavide çeşitli hedefler vardır ; (24)

- Kanama miktarını azaltmak
- Düzensiz kanamayı azaltmak

- Anemiye düzeltmek
- Yaşam kalitesini düzeltmek
- Anksiyeteyi önlemek

Disfonksiyonel kanamalar; özellikle ovulatuar tipte görülen kanama ve korpus luteum yetmezliği gibi nedenlerle oluşan leke şeklinde önemsiz kanamalar genellikle tedavi gerektirmez. Ancak hastayı rahatsız edecek boyutlarda ise tedavi gerekebilir.

Buna karşılık, anovulatuar disfonksiyonel kanamalar ise, klinikte bazen uzun bir dönemde kronik bir şekilde oluşurken, bazen de hastayı anemiye hatta hemorajik şoka sokacak kadar şiddetli bir kanama ile karşımıza çıkar. Bu nedenle disfonksiyonel kanamaların tedavisinde 2 hedef vardır.

1. Akut kanamayı durdurmak
2. Kanamanın tekrarını engellemek

Disfonksiyonel kanamaların tedavisinde medikal ve cerrahi olmak üzere başlıca iki yaklaşım söz konusudur. Disfonksiyonel kanamaların tedavisinde kullanılan medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri aşağıdaki tabloda kısaca özetlenmiştir.

MEDİKAL	CERRAHİ
Hormonal Progestagenler Östrojenler Kombine oral kontraseptifler Östrojen-Progestin tedavisi İntrauterin sistem (Mirena) Danazol GnRH analogları Non-hormonal Nonsteroid anti-inflamatuarlar Antifibrinolitikler (traneksamik asit)	Full küretaj Endometrial ablasyon -histeroskopik -non-histeroskopik Histerektomi

I. ÖSTROJENLER

Disfonksiyonel kanamaların fizyopatolojisinde anlatıldığı gibi, genelde sorun, anovülasyona bağlı östrojen persistansı olmasına rağmen, bazen de östrojen eksikliği söz konusu olabilmektedir. Genellikle leke şeklindeki kanamalar, östrojen etkisinin zayıf olduğu östrojen kırılma kanaması sonucudur. Böyle hallerde progesteronun etki edebileceği kadar endometriyum yoktur. Bu nedenle östrojen kullanılması gerekir. Aynı durum uzun süren kanamalarda da söz konusudur. Progesterona bağlı kırılma kanamalarında da östrojenler iyi sonuç vermektedir. Aşağıdaki hallerde yüksek doz östrojen tedavisi tercih edilmelidir (28, 23).

1. Kanama fazla ve uzun süredir devam ediyor ise
2. Ultrasonografide endometriyum ince ise
3. Küretaj materyeli az ise
4. Hasta progesteron kullanıyor ise endometriyum atrofik olduğundan östrojen gerekir.

Östrojenler, hem glandlar hem de koagülasyon mekanizması üzerine etki ederek tüm disfonksiyonel kanamaları durdurur. Östrojene rağmen durdurulamayan kanamalarda başka faktörler düşünülerek araştırılmalıdır. Tedavide kullanılan östrojenler genelde doğal ve sentetik olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Doğal olan östrojenler genelde menopoz sonrası hormon replasman tedavisinde, sentetik olan östrojenler ise oral kontraseptiflerin içeriğinde tercih edilmektedir. Bu tercihlerde genelde östrojenik aktivite gücünün de rolü vardır; kontrasepsiyon amacıyla, ovülasyonu baskılayacak kadar kan düzeyi sağlanması gerekirken, menopoz sonrası hormon replasman tedavisinde daha küçük dozlar yeterli olabilmektedir. Bu nedenle ovülasyon inhibisyonu gibi bir amaca ulaşmak için daha yüksek dozlar gerektiğinde daha potent olan sentetik östrojenler tercih edilmektedir (14).

Ardışık östrojen ve progesteron tedavisi, normal siklusu taklit eder. Bazen hipotalamus-hipofiz-over aksının yenilenmesi ve endometrial reseptörlerin geliştirilmesi amacıyla düzensiz kanamalarda iyi bir seçenektir. Östrojen hücre proliferasyonunu, DNA sentezini, mitotik aktiviteyi, gland, stroma ve damar gelişimini ve protein sentezini uyarır. Östrojen ve progesteron reseptörleri artar. Daha sonra progesteron östrojen reseptörlerini ve mitozu azaltarak endometrial gelişmeyi inhibe eder ve glikojen depolarını artırır (14).

II. PROGESTERONLAR

Progesteron deyimini ile sadece overden salgılanan hormon ifade edilmektedir. Buna karşılık, progestin, progestagen ve gestagen deyimleri ile progesteron etkisine sahip diğer sentetik steroidler ifade edilmektedir. Bu progestinlerin progesteron etkisinden başka aşağıdaki diğer etkileri de söz konusudur;

- Androjenik etki
- Östrojenik etki
- Glikokortikoid etki
- Mineralokortikoid etki
- Nörosteroid etki
- Metabolik etki

Progesteronlar farmakolojik yapılarına göre de sınıflandırılmaktadır.

1. DOĞAL PROGESTİNLER:

- -Progesteron,
- -17 α -hidroksiprogesteron

2. SENTETİK PROGESTİNLER:

Sentetik progesteronlar ya 21 karbon atomlu progesteron ya da 19 karbon atomlu testosteron molekülündeki değişikliklerden üretilirler.

A. PROGESTERON TÜREVLERİ (21 KARBON ATOMLULAR)

- Hidroksiprogesteron kaproat
- Hidroksiprogesteron valerat
- Medroksiprogesteron asetat (MPA)
- Megestrol asetat
- Siproteron asetat
- Klormadinon asetat

B. TESTOSTERON TÜREVLERİ (19 KARBON ATOMLULAR)

- Etisteron: Günümüzde kullanılmamaktadır.

C. 19-NORTESTOSTERON TÜREVLERİ

- Norethinderon=norethisteron
- Norethinderon asetat (NETA)
- Ethindiol diasetat
- Linesterenol

D. DİĞER SENTETİK (YENİ JENERASYON) PROGESTİNLER

- Norgestrel
- Levonorgestrel

- Norgestimat
- Desogestrel
- Gestoden
- Dionegeş
- Drospirenon

Klinikte progeştin kullanımı

Menoraji tedavisinde progesteron kullanımı ile ilgili ilk subjektif çalışma 1960 da yapılmıştır (29).

Çoğu batı ülkesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle ovulatuar kanamalarda oral progesteron kullanımı ile ilgili az sayıda kanıt gösterilmiştir. Yapılan çoğu çalışmada luteal fazda progesteron kullanımının diğer tedavilerle kıyaslandığında fark görülmemiş ve traneksamik asit ve danazola göre etkisinin de az olduğu belirtilmiştir (24).

Progesteronlar, anovulatuar disfonksiyonel kanamaların tedavisinde genelde ilk tercih edilen ajanlardır. Çünkü bu kadınlar karşılanmamış östrojen etkisi altındadır. Bu nedenle eksik olan progesteron verilmelidir. Progesteron kullanımında, progeştin tipi, kullanımı, süresi ve dozu konusunda farklılıklar söz konusudur. Progesteron tedavisi ile hasta hem kanama şikyetlerinden kurtulur, hem de kronik östrojen uyarsının neden olabileceği uterus malignitesi riskinden korunmuş olur. Ancak hastada progesterona cevap verecek kadar endometriyum bulunmalıdır, yani hastanın kanaması uzun süre devam ediyorsa progesteron etkili olamaz (30).

Uzun süre progesteron kullanımında bazı yan etkiler oluşabilir, bu yan etkiler (31);

Psikolojik yan etkiler: Anksiyete, irritabilite, agresyon, huzursuzluk, panik atak, depresyon, konsantrasyon zaafı, unutkanlık, yorgunluk

Metabolik yan etkiler: Lipidlere olumsuz etki, insülin rezistans artışı, vasküler rezistans artışı

Fiziksel yan etkiler: Akne, yağlı cilt, abdominal şişkinlik, sıvı retansiyonu, güçsüzlük, baş ağrısı, baş dönmesi, meme hassasiyeti

III.KOMBİNE ÖSTROJEN VE PROGESTİN(Kombine Oral Kontraseptif)

KOK'ler östrojen ve progesteron içerir. Genellikle östrojen olarak etinil östrodiol kullanılırken progesteronlar çok çeşitlidir (Drospirenon, Desogestrel, Norethinderon, Levonorgestrel, Norgestimat vb.). Etinil östrodiol düzeyi 0.020 ile 0.035 mg arasında değişir, progesteronlar 0.15 ile 0.30 mg arasında değişirken yeni kuşak progesteron olan drospironone 3 mg'dır.

KOK'ler menoraji için etkili bir tedavidir ve kanamayı %50 oranında azaltır (40). Bu etkilerini ovülasyonu inhibe ederek, inaktif endometriyuma neden olurlar. Bunun yanında endometrial prostaglandin azalması ve endometrial fibrinoliz üzerine de etkilidir. Ancak bu etkin tedavinin yaygın olarak kullanılmasını engelleyen önemli bir faktör, özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda görülen tromboembolik yan etkidir. Tromboemboli açısından bir başka risk faktörü yoksa ve hasta sigara içmiyorsa, 35 yaş üzerindeki kadınlarda OK kullanımı için kesin bir kontrendikasyon yoktur.

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) kontrasepsiyon isteyen kadınlarda menoraji tedavisinde ilk basamak olarak kombine oral kontraseptifi önermektedir (32).

Düzenli siklus oluşturması, dismenore insidansını azaltması ve kontrasepsiyon avantajlarıdır. Uzun dönemde endometriyum ve over kanseri riskini azaltır.

IV. ANTİFİBRİNOLİTİKLER

Plasminojen aktivatörleri fibrinolize yani pıhtı çözülmesine neden olan enzim grubudur. Fazla kanaması olan kadınlarda endometriyumda plasminojen seviyesi yüksek bulunmuştur (33). Bu bulgudan hareketle, plasminojen aktivatör inhibitörleri, yani antifibrinolitik ajanların aşırı uterus kanamalarında kullanılması düşüncesi doğmuştur.

Traneksamik asit (trans-4-aminomethylcyclohexanocarboxylic acid) gerçek bir plasminojen aktivatör inhibitörüdür. Traneksamik asidin menstrual kanamayı %35-51 oranında azalttığı gösterilmiştir (34). Traneksamik asidin plasebo ve diğer medikal tedavi seçenekleri ile kıyaslandığında, kanama miktarlarındaki azalma açısından daha etkin olduğu görülmüştür. Yan etkiler açısından da bir farklılık görülmemiştir (12). Antifibrinolitikler, fibrin (pıhtı) yıkımını engellediğinden, teorik olarak tromboembolik yan etki beklenebilir. Ancak henüz bunu gösteren bir çalışma yoktur.

Traneksamik asit dozu için de ortak bir karara varılmış bir dozaj yoktur. Ancak genelde çalışmalarda kullanılma şekli menstrual kanamanın ilk 4 veya 5 gününde günde 2 gr, 3 veya 4 doza bölünerek verilmesidir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. jinekoloji polikliniğine 2006-2008 yılları arasında menoraji yakınması ile başvuran 25-45 yaş arası hastalar alınmıştır.

Menoraji tanısını, hastaların kanama miktarlarıyla ilgili subjektif ifadeleri temel alınarak konuldu.

Bu hastaların genel ve jinekolojik muayeneleri yapıp, aşağıdaki durumları olanlar çalışmamıza alınmadı;

- 1.Vaginal smear de patoloji saptananlar.
- 2.Transvaginal ultrasonografide uterus ve/veya over kaynaklı patoloji saptananlar.
- 3.Anamnezinde medikal tedavi için kontredikasyon oluşturacak öyküsü bulunanlar (tromboemboli öyküsü, böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan, kanama diatezi, kronik hastalık vb.).
- 4.35 yaş üzeri sigara kullananlar.
- 5.Son bir yıl içerisinde benzer yakınma nedeni ile tedavi görmüş olanlar.
- 6.Endometriyal biopsi yapılanlarda atipik kompleks hiperplazi, endometrial polip ve/veya kanser saptananlar.
- 7.Kontrasepsiyon için rahim içi araç kullananlar.

Hastalar başvuru sırasına göre randomize edilerek 3 gruba ayrıldı. Çalışmamıza her grupta 20 hasta olmak üzere toplam 60 hasta alındı.

1. Grup 1 (n=20) : **Transeksamik asit** günde 4 defa 500 mg (toplam 2gr/g) menstruasyon başlangıcından başlayarak ilk 5 gün verildi.

2. Grup 2 (n=20) : **Kombine Oral Kontraseptif** (3mg Drospirenon+0.03mg etinil estradiol) günde 1 defa menstruasyon dönemi süresince 21 gün verildi.

3. Grup 3 (n=20) : **Noretisteron** 5mg, günde 3 defa (toplam 15mg/g) menstruasyonun 15. - 25. günleri arası toplam 10 gün verildi.

Çalışmaya alınan hastalara bilgi verildi ve onayları alındı. Çalışma protokolü için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nun 32719 sayılı onayı alındı.

İlk başvuruda çalışmaya alınan hastaların yaşı, vücut kitle indeksi, son adet tarihi, adet düzeni, günlük kullandığı ortalama ped ve/veya tampon sayısı ve halsizlik, baş dönmesi, yorgunluk gibi anemiye bağlı belirtilerin varlığı veya yokluğu sorulup yazıldı.

Aşağıdaki laboratuvar tetkikleri istenip sonuçları not edildi;

1.Tam Kan Sayımı(TKS)

2.FSH

3.LH

4.Östradiol

7.aPTT, PT, INR,

8.AST, ALT

9.Kan Lipid Değerleri (Kolesterol, Trigliserid, LDL, HDL).

Hastalardan vaginal smear alınıp patoloji sonucu yazıldı.

35 yaş üzeri olan hastalara fraksiyone küretaj önerildi ve kabul eden hastalara fraksiyone küretaj yapıldı.

Çalışma grubuna alınmış bu hastalara 3 aylık medikal tedavi uygulanıp, 3. ayda kontrole çağrıldı.

3. ayda kontrole çağrılan hastaların son adet tarihi, adet düzeni, kanamasının azalıp azalmadığı, günlük kullandığı ortalama ped ve/veya tampon sayısı, ilaca bağlı yan etki olup olmadığı ve halsizlik, baş dönmesi, yorgunluk gibi anemiye bağlı belirtilerinin olup olmadığı sorulup olgu rapor formuna kayıt edildi.

Kontrol TKS, FSH, LH, östradiol, kan lipid değerleri (kolesterol, trigliserid, LDL, HDL) istendi ve sonuçları olgu rapor formuna yazıldı.

3. aydaki parametrelerle ilk başvuru esnasındaki parametreler karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Parametrelerin karşılaştırılması için Excel 2007 veri tabanı ve SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13 istatistik programı kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmede; ortalamaları karşılaştırmak için iki yönlü varyans testi, Tukey testi eklenmiş One-Way Anova testi ve Pearson korelasyon testi, parametrik olmayan analizler için Wilcoxon ilişkili ikili örneklem testi kullanıldı.

Anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 25 ile 45 yaş arası toplam 60 hasta alındı.

Ortalama yaş $37,76 \pm 6,07$, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama değeri ise $24,92 \pm 3,94 \text{ kg/m}^2$ olarak bulundu. KOK grubu yaş ortalaması diğer iki gruba göre anlamlı şekilde küçüktür ($p:0,001$). Gruplar arasındaki yaş ve VKİ dağılımı homojen olarak bulundu ($p: 0,396$; $p:0,168$).

Tablo 1: Gruplara göre yaş ortalaması ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama değeri.

	Kombine Oral Kontraseptif	Gestagen	Traneksamik asit
Yaş Ortalaması $\pm$ s.s.	31,40 $\pm$ 3,61	41,80 $\pm$ 3,39	40,15 $\pm$ 4,79
VKİ Ortalaması $\pm$ s.s.	23,85 $\pm$ 4,51 kg/m^2	26,11 $\pm$ 4,22 kg/m^2	24,79 $\pm$ 2,70 kg/m^2

s.s. : Standart sapma

Tedavi öncesi 46 hasta halsizlik yakınması olduğunu (%76,7), 14 hasta ise olmadığını (%23,3) belirtti.

Tablo 2: Gruplara göre halsizlik yakınması olan hastaların dağılımı.

	Kombine Oral Kontraseptif	Gestagen	Traneksamik asit	Toplam
Halsizlik var	16 (%80)	17 (%85)	13 (%65)	46 (76,7)
Halsizlik yok	4 (%20)	3 (%15)	7 (%35)	14 (23,3)

Halsizlik şikâyeti olan hastalarda, halsizlik şikâyeti olmayan hastalara kıyasla ortalama serum hemoglobin değeri anlamlı olarak düşük; günlük kullanılan ped ve/veya tampon miktarı ise anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,001 / p:0,022).

Tablo 3: Tedavi öncesi halsizlik şikâyeti olanlar ile olmayanlar arasındaki ortalama serum hemoglobin değeri, menstrüel kanama süresi ve günlük kullanılan ped ve/veya tampon miktarı.

	Ortalama hemoglobin değeri (gr/dl) $\pm$ S.S.	Ortalama menstrüel kanama süresi (gün) $\pm$ S.S.	Ortalama günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı $\pm$ S.S.
Halsizlik var	10,86 $\pm$ 1,34	8,60 $\pm$ 3,51	5,97 $\pm$ 2,43
Halsizlik yok	12,32 $\pm$ 0,83	8,21 $\pm$ 2,04	4,28 $\pm$ 2,01
p değeri	0,001*	0,692	0,022*

*p< 0,05 anlamlı One-Way Anova testi s.s.: Standart sapma

42 hastanın (%70) serum hemoglobin değeri 12 gr/dl'nin altında idi. Bunların 37'sinde halsizlik şikâyeti de bulunmaktaydı.

Tablo 4: Hemoglobin değeri 12 gr/dl'den düşük olan hastalarda gruplara göre halsizlik yakınması dağılımı.

	Kombine Oral Kontraseptif	Gestagen	Traneksamik asit	Toplam
Halsizlik var	11	14	12	37
Halsizlik yok	1	0	4	5
Toplam	12	14	16	42

Tablo 5: Tedavi öncesi Kombine Oral Kontraseptif (KOK), traneksamik asit (TE) ve gestagen gruplarındaki klinik ve biyokimyasal bulgular.

	KOK	GESTAGEN	TE	TOTAL	p1 değeri	p2 değeri
	N s.s.	n s.s.	n s.s.	n s.s.		
MENSTRÜEL KANAMA SÜRESİ (gün)	7,85 ± 2,00	10,20 ± 4,62	7,50 ± 1,46	8,51 ± 3,21	0,013*	0,929**
GÜNLÜK KULLANILAN PED VE/VEYA TAMPON SAYISI	5,00 ± 2,22	5,55 ± 2,52	6,20 ± 2,52	5,58 ± 5,58	0,302	0,270**
HEMOTOKRİT (%)	35,17 ± 3,03	32,27 ± 4,62	33,78 ± 1,82	33,74 ± 3,51	0,030*	0,395**
HEMOGLOBİN (gr/dl)	11,79 ± 1,34	10,55 ± 1,67	11,28 ± 0,73	11,21 ± 1,38	0,015*	0,447**
KOLESTEROL(mg/dl)	164,85 ± 24,26	175,30 ± 40,31	180,55 ± 34,20	173,56 ± 33,65	0,329	0,309**
TRİGLİSERİD (mg/dl)	92,85 ± 21,95	118,55 ± 63,37	118,00 ± 57,93	109,80 ± 51,72	0,202	0,259**
LDL (mg/dl)	91,20 ± 21,23	117,85 ± 32,68	116,45 ± 28,93	108,50 ± ±30,18	0,005*	0,986**
HDL (mg/dl)	50,50 ± 9,17	48,00 ± 10,45	42,65 ± 9,61	47,05 ± 10,14	0,041	0,698**
FSH (pg/ml)	5,37 ± 1,61	8,99 ± 4,73	9,09 ± 4,46	7,82 ± 4,19	0,004*	0,996**
LH (pg/ml)	5,37 ± 4,03	3,60 ± 1,81	4,68 ± 3,77	4,55 ± 3,38	0,254	0,229**
ÖSTRADIOL (pg/ml)	48,40 ± 19,28	42,45 ± 27,23	41,75 ± 22,88	44,20 ± 23,16	0,616	0,642**
ENDOMETRİUM KALINLIĞI (mm)	6,70 ± 2,36	9,10 ± 4,43	7,90 ± 4,65	7,90 ± 4,01	0,168	0,143**

p1: Ortalama değerlere göre gruplar arası anlamlılık. *p< 0,05 fark anlamlı
p2: Gruplar arası homojen dağılıma göre anlamlılık. **p> 0,05 homojen dağılım
One-Way Anova-Tukey testi
s.s. :Standart sapma

Tedavi öncesi ortalama menstrüel kanama süresi, diğer gruplara kıyasla gestagen grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzundu (p:0.013).

Tedavi öncesi hemoglobin ve hematokrit ortalama değerleri, diğer iki gruba kıyasla gestagen grubunda anlamlı düzeyde daha düşüktü (p:0,015).

FSH'nin tedavi öncesi ortalama değeri, diğer gruplara kıyasla KOK grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (p:0,004).

Tedavi esnasında gestagen grubunda 3, TE grubunda 1 ve KOK grubunda 2 hastada olmak üzere toplam 6 hastada yan etki görüldü.

Gestagen grubundaki bir hastada mide yanması gözlemlendi ancak bu yakınma tedaviyi durduracak kadar şiddetli değildi. Bu hastanın tıbbi özgeçmişinde herhangi bir ek özellik saptanmadı. Gestagen grubundaki diğer iki hastada ise şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu ve göğüste sıkışma hissi şikâyetleri olması üzerine tedavi durduruldu. Tedavisi durdurulan bu iki hastada kardiyopulmoner açıdan herhangi bir risk faktörü bulunmamaktaydı ve özgeçmişlerinde herhangi bir ek özellik saptanmadı. İki hastanın da ilaç tedavisi kesildikten sonra görme bozukluğu ve göğüste sıkışma hissi şikâyetleri geçti.

TE grubunda 1 hastada baş ağrısı şikâyeti oldu fakat tedaviyi durduracak kadar şiddetli değildi. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı.

KOK grubunda bir hastada memede hassasiyet, diğer hastada ise iştah artışı şikâyeti oldu. Ancak bu iki hastada tedaviyi bırakacak düzeyde etkilenmediğini ifade etti. Bu iki hastanın da özgeçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı.

Tedavi sonrası KOK grubundaki hastaların %80'i (n=16) kanamasının azaldığını ve halsizlik şikâyeti olan hastaların %68,8'i (n=11) halsizlik şikâyetinin ortadan kalktığını ifade etmiştir.

Gestagen grubundaki hastaların ise %70'i (n=14) kanamasının azaldığını ve halsizlik şikâyeti olan hastaların %60'ı (n=9) tedavi sonrası halsizlik şikâyetinin ortadan kalktığını ifade etmiştir.

TE grubundaki hastaların ise %65'i (n=13) kanamasının azaldığını ve halsizlik şikâyeti olan 13 hastadan %38,5'i (n=5) tedavi sonrası halsizlik şikâyetinin olmadığını ifade etmiştir.

Tedavi sonrası KOK grubundaki hastaların %75'inde (n=15), gestagen grubundakilerin %55'inde (n=11), TE grubundakilerin %75'inde (n=15) serum hemoglobin ve hematokrit değerlerinin arttığı görülmüştür.

KOK ve TE gruplarında, tedavi sonrası ortalama serum hemoglobin ve hematokrit değerlerinin anlamlı şekilde arttığı ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir (p: 0,953).

Tedavi sonrası menstrüel kanama süresinin, KOK grubundaki hastaların %75'inde (n=15), gestagen grubundakilerin %70'inde (n=14) ve TE grubundakilerin %65'inde (n=13) azaldığı gözlenmiştir. Buna karşılık KOK ve TE grubunda sadece birer hastada (%5) kanama süresi artarken diğer hastalarda kanama süresinde değişiklik gözlenmemiştir. Gestagen grubundaki diğer hastalarda kanama süresinde değişiklik gözlenmemiştir.

Tedavi sonrası ortalama menstrüel kanama süresi üç grupta da anlamlı şekilde azalmıştır. Gruplar birbirleriyle kıyaslandığında ise, gestagen grubunda tedavi sonrası ortalama menstrüel kanama süresinin, TE (p: 0,016) ve KOK grubuna (p: 0,038) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir.

Tedavi sonrası günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı, KOK grubundaki hastaların %65'inde (n=13), gestagen grubundakilerin %50'sinde (n=10) ve TE grubundakilerin %75'inde (n=15) azalmıştır. Buna karşılık gestagen grubunda iki hastada (%10), TE grubunda bir

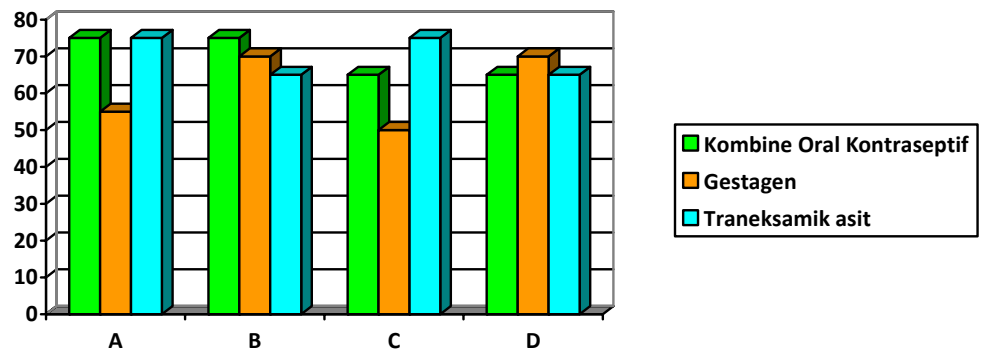
hastada (%5) kullanılan ped ve/veya tampon sayısı artarken diğer hastalarda değişiklik gözlenmemiştir. KOK grubundaki diğer hastalarda kullanılan ped ve/veya tampon sayısı değişmemiştir.

Üç grupta da ortalama günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı tedavi sonrası anlamlı şekilde azalmıştır ancak gruplar birbirleriyle kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p: 0,666).

Tedavi sonrası endometriyum kalınlığı, KOK grubundaki hastaların %65'inde (n=13), gestagen grubundakilerin %70'inde (n=14) ve TE grubundakilerin %65'inde (n=13) azalmıştır. TE grubundaki üç hastada (%15), gestagen grubundaki bir hastada (%5) endometriyum kalınlığı artmıştır. KOK grubundaki diğer hastalarda endometriyum kalınlığı değişmemiştir.

Ortalama endometriyum kalınlığı tedavi sonrasında üç grupta da anlamlı şekilde azalmıştır ancak gruplar birbirleriyle kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p: 0,558).

Grafik 1: Gruplarda tedavi sonrası bulgular



A: Hemoglobin ve hematokritte artma oranı (%)

B: Menstrüel kanama süresinde azalma oranı (%)

C: Günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısında azalma oranı (%)

D: Endometriyum kalınlığında azalma oranı (%)

Grupların tedavi öncesi ile sonrası ortalama kolesterol (p: 0,822), trigliserid (p: 0,815), LDL (p: 0,316) ve HDL (p: 0,908) düzeyleri birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı.

KOK ve gestagen grubunda FSH değerleri tedavi sonrası artarken, TE grubunda ise anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. KOK grubu ile gestagen grubu kıyaslandığında ise, gestagen grubunda, ortalama FSH düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edildi (p: 0,001).

Tablo 6: KOK grubunda ve gestagen grubunda tedavi öncesi ve sonrası FSH değerleri.

Grup	Kombine Oral Kontraseptif	Gestagen
Tedavi öncesi ortalama FSH değeri ± s.s.	5,37 ± 1,61	9,28 ± 4,91
Tedavi sonrası ortalama FSH değeri ± s.s.	5,54 ± 2,17	12,15 ± 8,79
p değeri**	0,001*	
(*) P< 0,05 anlamlı (**) Wilcoxon testi – Tukey testi s.s.: Standart sapma		

KOK ve TE grubunda LH değerleri tedavi sonrası azalırken, gestagen grubunda artmış bulundu. KOK grubu ile TE grubu kıyaslandığında ise, LH düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,907).

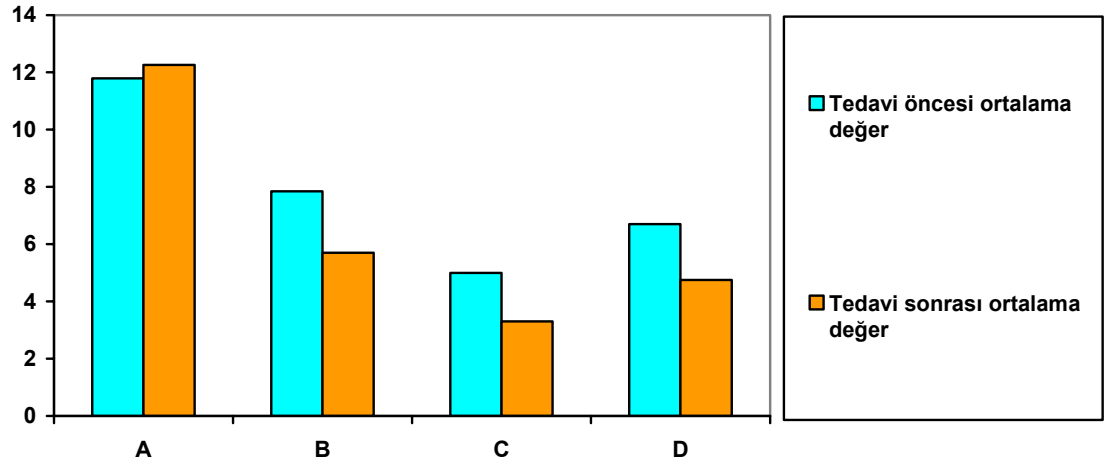
Tedavi öncesi ile sonrası ortalama östradiol düzeylerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,614).

KOK grubunda, tedavi sonrası ortalama serum hemoglobin ve hematokrit değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur (p: 0,014, p: 0,024). Tedavi sonrasında, ortalama menstrüel kanama süresinin, ortalama günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısının ve ortalama endometriyum kalınlığının anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (p: 0,005; p: 0,001; p: 0,001).

Tablo 7a: KOK grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.

	Tedavi öncesi ortalama değer $\pm$ s.s.	Tedavi sonrası ortalama değer $\pm$ s.s.	p değeri**
Hemoglobin değeri (gr/dl)	11,79 $\pm$ 1,34	12,26 $\pm$ 1,13	0,014*
Hematokrit değeri (%)	35,17 $\pm$ 3,03	36,31 $\pm$ 2,72	0,024*
Menstrüel kanama süresi (gün)	7,85 $\pm$ 2,00	5,70 $\pm$ 2,38	0,005*
Günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı	5,00 $\pm$ 2,22	3,30 $\pm$ 1,34	0,001*
Endometriyum kalınlığı (mm)	6,70 $\pm$ 2,36	4,75 $\pm$ 1,01	0,001*
(*) p<0,05 anlamlı (**) Wilcoxon testi s.s.: Standart sapma			

Grafik 2: KOK grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.



A: Hemoglobin değeri

B: Menstrüel kanama süresi

C: Günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı

D: Endometriyum kalınlığı

KOK grubunda tedavi sonrası ortalama kolesterol (p: 0,191), trigliserid (p: 0,121), LDL (p: 0,204) ve HDL (p: 0,702) düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 7b: KOK grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.

	Tedavi öncesi ortalama değer $\pm$ s.s.	Tedavi sonrası ortalama değer $\pm$ s.s.	p değeri**
Kolesterol (mg/dl)	164,85 $\pm$ 24,26	170,15 $\pm$ 31,59	0,191
Trigliserid (mg/dl)	92,85 $\pm$ 21,95	100,75 $\pm$ 25,78	0,121
LDL (mg/dl)	91,20 $\pm$ 21,23	99,25 $\pm$ 31,01	0,204
HDL (mg/dl)	50,50 $\pm$ 9,17	51,25 $\pm$ 7,56	0,702
(*) p<0,05 anlamlı (**) Wilcoxon testi s.s.: Standart sapma			

KOK grubunda tedavi sonrası ortalama LH düzeyi tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalmıştır (p: 0,028); ortalama FSH (p: 0,943) ve östradiol (p: 0,420) düzeylerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 7c: KOK grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.

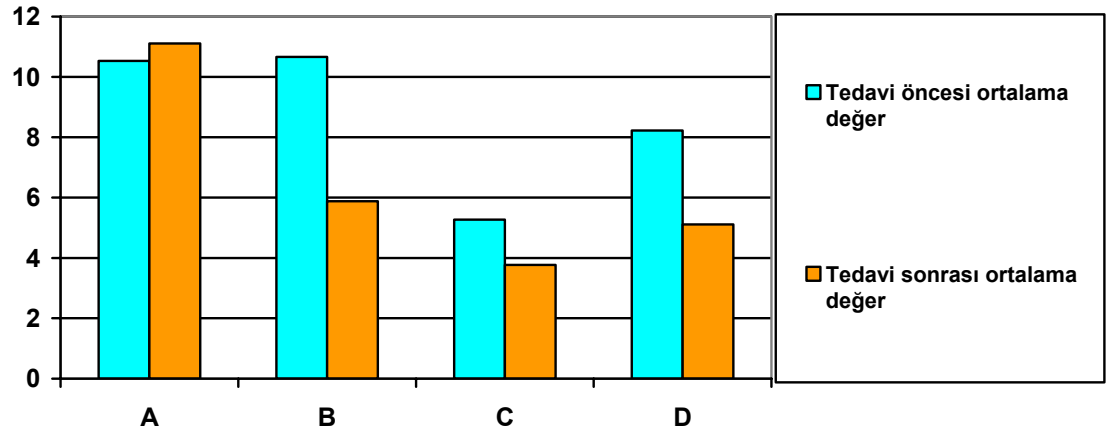
	Tedavi öncesi ortalama değer $\pm$ s.s.	Tedavi sonrası ortalama değer $\pm$ s.s.	p değeri**
FSH (pg/ml)	5,37 $\pm$ 1,61	5,54 $\pm$ 2,17	0,943
LH (pg/ml)	5,37 $\pm$ 4,03	4,12 $\pm$ 2,19	0,028*
Östradiol (pg/ml)	48,40 $\pm$ 19,28	43,80 $\pm$ 9,90	0,420
(*) p<0,05 anlamlı (**) Wilcoxon testi s.s.: Standart sapma			

Gestagen grubunda tedavi sonrasında gözlenen ortalama serum hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki artış, tedavi öncesi değerler ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p: 0,150, p: 0.246). Tedavi sonrası ortalama menstrüel kanama süresinin (p: 0,001), ortalama günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısının (p: 0,020) ve ortalama endometriyum kalınlığının (p: 0,001) ise anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi.

Tablo 8a: Gestagen grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.

	Tedavi öncesi ortalama değer $\pm$ s.s.	Tedavi sonrası ortalama değer $\pm$ s.s.	p değeri**
Hemoglobin değeri (gr/dl)	10,53 $\pm$ 1,72	11,11 $\pm$ 2,02	0,150
Hematokrit değeri (%)	32,18 $\pm$ 4,72	33,42 $\pm$ 5,29	0,246
Menstrüel kanama süresi (gün)	10,66 $\pm$ 4,60	5,88 $\pm$ 1,81	0,001*
Günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı	5,27 $\pm$ 2,42	3,77 $\pm$ 1,66	0,020*
Endometriyum kalınlığı (mm)	8,22 $\pm$ 3,57	5,11 $\pm$ 1,32	0,001*
(*) p<0,05 anlamlı (**) Wilcoxon testi s.s.: Standart sapma			

Grafik 3: Gestagen grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.



A: Hemoglobin değeri

B: Menstrüel kanama süresi

C: Günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı

D: Endometriyum kalınlığı

Gestagen grubunda tedavi sonrası ortalama kolesterol (p: 0,077), trigliserid (p: 0,513), LDL (p: 0,459) ve HDL (p: 0,217) düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 8b: Gestagen grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.

	Tedavi öncesi ortalama değer $\pm$ s.s.	Tedavi sonrası ortalama değer $\pm$ s.s	p değeri**
Kolesterol (mg/dl)	172,88 $\pm$ 39,91	180,11 $\pm$ 42,54	0,191
Trigliserid (mg/dl)	116,11 $\pm$ 66,22	126,44 $\pm$ 86,13	0,121
LDL (mg/dl)	117,55 $\pm$ 33,50	114,05 $\pm$ 36,55	0,204
HDL (mg/dl)	47,88 $\pm$ 10,69	50,77 $\pm$ 25,30	0,702
(*) p<0,05 anlamlı (**) Wilcoxon testi s.s.: Standart sapma			

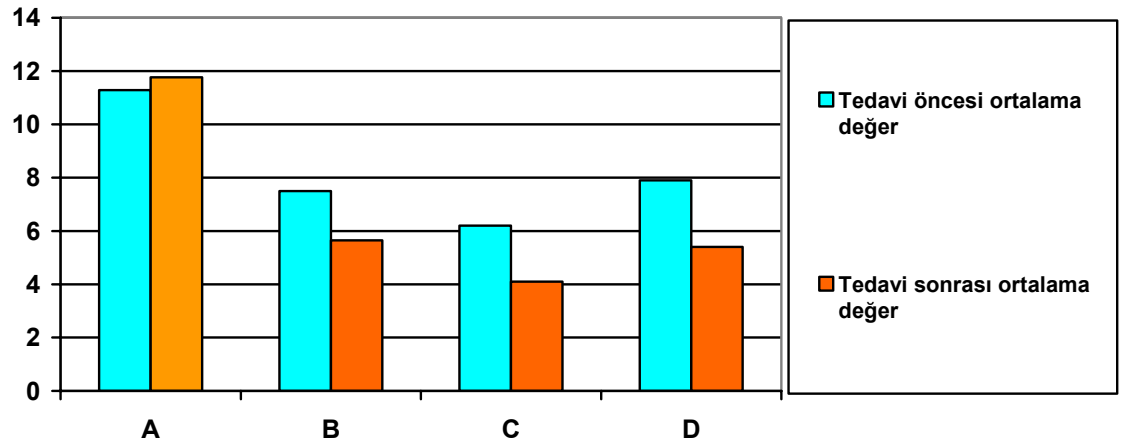
Gestagen grubunda tedavi sonrası ortalama FSH (p: 0,078), LH (p: 0.055) ve östradiol (p: 0,632) düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 8c: Gestagen grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.

	Tedavi öncesi ortalama değer $\pm$ s.s.	Tedavi sonrası ortalama değer $\pm$ s.s	p değeri**
FSH (pg/ml)	9,28 $\pm$ 4,91	12,15 $\pm$ 8,79	0,077
LH (pg/ml)	3,57 $\pm$ 1,91	4,77 $\pm$ 3,78	0,513
Östradiol (pg/ml)	42,61 $\pm$ 27,87	41,50 $\pm$ 20,80	0,459
(*) p<0,05 anlamlı (**) Wilcoxon testi s.s.: Standart sapma			

TE grubunda tedavi sonrasında ortalama serum hemoglobin ve hematokrit değerleri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştır (p: 0,014, p: 0.008). Tedavi sonrası ortalama menstrüel kanama süresi (p: 0,001), ortalama günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı (p: 0,001) ve ortalama endometriyum kalınlığı tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalmıştır (p: 0,011).

Grafik 4: TE grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.



A: Hemoglobin değeri

B: Menstrüel kanama süresi

C: Günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı

D: Endometriyum kalınlığı

Tablo 9a: TE grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.

	Tedavi öncesi ortalama değer $\pm$ s.s.	Tedavi sonrası ortalama değer $\pm$ s.s	p değeri**
Hemoglobin değeri (gr/dl)	11,28 $\pm$ 0,73	11,77 $\pm$ 0,95	0,014*
Hematokrit değeri (%)	33,78 $\pm$ 1,82	35,10 $\pm$ 2,38	0,008*
Menstrüel kanama süresi (gün)	7,50 $\pm$ 1,46	5,65 $\pm$ 1,46	0,001*
Günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı	6,20 $\pm$ 2,52	4,10 $\pm$ 2,59	0,001*
Endometriyum kalınlığı (mm)	7,90 $\pm$ 4,65	5,40 $\pm$ 1,65	0,011*
(*) p<0,05 anlamlı (**) Wilcoxon testi s.s.: Standart sapma			

TE grubunda tedavi sonrası ortalama kolesterol (p: 0,433), trigliserid (p: 0,096), LDL (p: 0,616) ve HDL (p: 0,141) düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 9b: TE grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.

	Tedavi öncesi ortalama değer $\pm$ s.s.	Tedavi sonrası ortalama değer $\pm$ s.s	p değeri**
Kolesterol (mg/dl)	180,55 $\pm$ 34,20	183,85 $\pm$ 36,07	0,433
Trigliserid (mg/dl)	118,00 $\pm$ 57,93	134,05 $\pm$ 67,95	0,096
LDL (mg/dl)	116,45 $\pm$ 28,93	114,35 $\pm$ 32,26	0,616
HDL (mg/dl)	42,65 $\pm$ 9,61	44,70 $\pm$ 9,55	0,141
(*) p<0,05 anlamlı (**) Wilcoxon testi s.s.: Standart sapma			

TE grubunda tedavi sonrasında, ortalama FSH düzeyinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azaldığı (p: 0,006), buna karşılık ortalama LH (p: 0,616) ve östradiol (p: 0,614) düzeylerinin anlamlı düzeyde değişmediği saptanmıştır.

Tablo 9c: TE grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulgular.

	Tedavi öncesi ortalama değer ± s.s.	Tedavi sonrası ortalama değer ± s.s.	p değeri**
FSH (pg/ml)	9,09 ± 4,46	7,11 ± 2,86	0,006*
LH (pg/ml)	4,68 ± 3,77	4,05 ± 2,32	0,616
Östradiol (pg/ml)	41,75 ± 22,88	45,45 ± 25,02	0,614
(*) p<0,05 anlamlı (**) Wilcoxon testi s.s.: Standart sapma			

TARTIŞMA

Premenopozal dönemdeki kadınların %5-20'sine menoraji tanısı konduğu tahmin edilmektedir (35, 36). Jinekoloji polikliniğine yapılan tüm başvuruların yaklaşık %12-25'ini aşırı adet kanaması oluşturmaktadır (35, 37, 38).

Menoraji tedavisinde cerrahi ve medikal tedavi olmak üzere iki yaklaşım bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, jinekoloji polikliniğine menoraji ile başvuran İngiliz kadınların yaklaşık %60'ına, 5 yıl içerisinde histerektomi yapıldığı saptanmıştır (42). Yapılan başka bir çalışmada, 1994-95 yıllarında İngiltere'de menoraji nedeniyle yapılan histerektomi sayısı 23,056 iken, 2002-03 yıllarında bu sayının 8332'ye düştüğü tespit edilmiştir (43). Yapılan bu çalışmalar, menoraji tedavisinde etkin medikal tedavinin, cerrahiye olan gereksinimi ve gereksiz cerrahi girişimleri azalttığını göstermektedir. Bu bağlamda biz de çalışmamızda menoraji yönetiminde medikal tedavi yöntemlerinin etkinliğini ve aralarında bir fark olup olmadığını araştırdık.

Normal bir menstrüasyon sırasında ortalama kan kaybı 35 ml'dir. Ancak bu "normal" değer kişiye göre farklı yorumlanabilmektedir. Kadınlar kendi adet kanamalarıyla ilgili değerlendirme yaparken, genellikle kullandıkları ölçüt daha önceki adet kanamalarının miktarı ve süresidir. Bu nedenle, kan kaybı 80 ml'nin altında olsa bile adet kanamasının miktarı arttığında olumsuz sosyal ve psikolojik etkilerden ötürü doktora başvurma eğilimindedirler (39, 40). Bunun akside mümkün olup aşırı bir adet kanamasını da normal olarak değerlendirebilirler (10). Bu nedenle kan kaybının miktarını belirlemek için objektif ölçüm yöntemleri araştırılmıştır. Bunlardan Alkalın Hematin yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem, kirlenmiş ped ve/veya tamponların biriktirilmesi esasına dayanmaktadır. Ancak biriktirme işlemi kadınlar için hoş olmayan ve elverişsiz bir durumdur. Piktoryal (resimli) kan kaybı değerlendirmesi ise alkalın hematin yöntemine alternatif bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin de doğrulanması zordur ve objektif ölçüme faydası kanıtlanmamıştır (6, 7).

Warner ve arkadaşlarının 2004 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, subjektif kanama miktarı ile objektif kanama miktarı arasında doğru bir orantı olduğu saptanmıştır (41). Alkalın hematin yöntemi ve resimli kart skorlamasının subjektif yöntemle üstünlüğü günümüze kadar gösterilememiş olmasından dolayı şiddetli menstrüel kanamada tanı, kadının her siklüsünü subjektif olarak değerlendirmesi esasına dayanmaktadır (6, 7). Biz de çalışmamızda bu bulguların doğrultusunda subjektif kanama miktarını esas alarak menoraji tanısını koyduk.

Menoraji premenopozal kadınlardaki demir eksikliği anemisinin ana nedenlerinden birini oluşturmakla kalmayıp, aynı zamanda bu kadınların günlük aktivitelerini de kısıtlamaktadır (44). Yapılan çalışmalarda menoraji tanısı alan kadınlarda anemi oranının %67 olduğu bildirilmiştir ancak serum hemoglobin düzeyinin normal olmasının (>12g/dl) menoraji tanısını ekarte ettirmediği belirtilmiştir (6, 45, 39). Bizim çalışmamızda ise 42 hastanın (%70) hemoglobin değeri 12 gr/dl'den düşük idi. Bunların 37'sinde (%88) halsizlik yakınması bulunmaktaydı. Winkler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, menoraji tanısı alan hastaların yaklaşık %75'inde halsizlik şikâyeti olduğu tespit edilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise hastaların 46'sı (%76,7) başvuru esnasında halsizlik ve yorgunluk yakınmalarının günlük aktivitelerini etkileyecek tarzda olduğunu belirtti. Ayrıca çalışmamızda halsizlik yakınması olan olgularda hemoglobin miktarlarının anlamlı düzeyde düşük olduğu ve kullanılan günlük ped ve/veya tampon sayısının fazla olduğu tespit edildi (p:0,001 / p:0,022). Çalışmamızda menoraji tanısı alan hastalarda gözlenen anemi ve halsizlik oranlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Menoraji yönetiminde uygulanan değişik tedavilerin değerlendirmesinde genelde kanama miktarının, menstrüasyon süresinin ve günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısının karşılaştırılmasını temel alan çalışmalar yapılmıştır.

Bonnar ve ark. tarafından yapılan çalışmada, TE tedavisi sonrası hastaların %69'u kanama miktarının azaldığını ifade etmiştir (46). Başka bir çalışmada ise TE kullanan hastaların kanama miktarının, gestagen

kullanan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha az olduğu tespit edilmiştir (47). Bizim çalışmamızda ise TE grubundaki hastaların %65'i, gestagen grubundakilerin %70'i, KOK grubundakilerin %80'i kanamasının azaldığını ifade etti.

Bonnar'ın çalışmasında TE'in menstrüel kanama süresini azalttığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve ortalama günlük kullanılan ped sayısını ve menstrüel kan kaybını ise anlamlı düzeyde azalttığı belirtilmiştir ($p<0,01$) (46).

Preston ise yapmış olduğu çalışmada TE ile luteal fazda verilen noretisteron asetatı kıyaslamıştır. TE'in ortalama menstrüel kanama miktarını %45 azalttığını, noretisteron asetatının ise %20 arttırdığını bulmuştur. Kullanılan ped ve/veya tampon sayısı arasında anlamlı fark bulamamıştır (48).

Kriplani ve arkadaşları TE ve medroksiprogesteron asetatın menstrüel kanama süresini anlamlı düzeyde azalttığını bulmuşlar ancak iki ilaç arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Ayrıca bu çalışmada TE'in 3. ayda menstrüel kanama miktarını %60,3, medroksiprogesteron asetatın %57,7 azalttığını bulmuşlardır (49).

Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu üç merkezli bir çalışmada idiopatik menoraji tanısı alan hastalarda TE'in menstrüel kanamayı %39,87, luteal faz verilen noretisteron asetatın %28,90 azalttığı bulunmuştur. İki ilaç arasında menstrüel kanamayı azaltmaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (50).

Coulter ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde TE'in menstrüel kanamayı %46,7 azalttığı bulunmuş (51). Başka bir çalışmada ise gestagenin menstrüel kanama miktarını %10-15 azalttığı bulunmuştur (47).

Gestagenin 21 gün verildiği çalışmalarda ise menstrüel kanamayı %32-87 oranında azalttığı bulunmuştur (52, 53). Bu çalışmaların çoğunda luteal faz verilen gestagenin, TE'e kıyasla daha az etkili olduğu belirtilmiştir (51, 54, 48).

Bizim çalışmamızda ise tedavi sonrası günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı, gestagen grubundaki hastaların %50'sinde (n=10) ve TE grubundaki hastaların %75'inde (n=15) azalmıştır. Ayrıca çalışmamızda TE ve gestagenin tedavi sonrası ortalama menstrüel kanama süresini ve günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısını anlamlı düzeyde azalttığı bulundu. Tedavi sonrası günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısındaki azalma iki ilaç arasında kıyaslandığında ise anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular literatür ile uyumlu olarak bulundu. Ancak literatürden farklı olarak gestagenin, menstrüel kanama süresini KOK ve TE'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla azalttığı bulundu (p: 0,038; p: 0,016).

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde objektif kriter olarak hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki değişimi inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların sayısı azdır ve TE ile gestagenin kıyaslandığı sadece iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri Preston'ın çalışmasıdır. Bu çalışmada TE ile noretisteron asetatın ikisinde de tedavi sonrası ortalama hemoglobin miktarının anlamlı düzeyde artmadığı saptanmış ve bu iki ilaç arasında da anlamlı fark bulunamamıştır (48). Diğer çalışma ise Kriplani ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. TE ve medroksiprogesteron asetatın tedavi sonrası hemoglobin düzeylerini anlamlı düzeyde arttırdığını bulmuşlardır ancak iki ilaç arasında anlamlı fark saptanmamıştır (49).

Bizim çalışmamızda ise tedavi sonrası serum hemoglobin ve hematokrit değerlerinin, gestagen grubundaki hastaların %55'inde ve TE grubundaki hastaların %75'inde arttığı saptandı. Ayrıca TE'in tedavi sonrası ortalama serum hemoglobin ve hematokrit değerlerini tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı bunun aksine gestagenin ise anlamlı olarak arttırmadığı bulundu. Ancak bu iki ilaç birbiri ile kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmadı.

KOK'lerin menoraji tedavisinde kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da; KOK'lerin disfonksiyonel uterus

kanaması olan kadınlarda menstrüel kanama miktarını azalttığı belirtilmiştir (55, 56).

Agarwal ve arkadaşları menoraji tanısı alan disfonksiyonel uterin kanamalı hastalarda KOK'ların menstrüel kanama miktarını 3. ayda %69 azalttığını tespit etmişlerdir ($p<0,0001$). KOK'un menstrüel kanama süresini anlamlı düzeyde azalttığını, ancak menstrüel siklus süresini anlamlı düzeyde değiştirmedığını bulmuşlardır (57). Fraser ise eski bir çalışmada KOK'un idiyopatik menoraji tanısı alan hastalarda menstruel kan kaybını %43-53 oranında azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada KOK ile NSAİ karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (58). O'Leary ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir derlemede ise KOK'lerin menstrüel kanamayı %50 azalttığı ifade edilmiştir (59).

Bizim çalışmamızda ise KOK'un tedavi sonrası günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısını hastaların %65'inde azalttığı bulundu. Ayrıca tedavi sonrası günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısını ve menstrüel kanama süresini anlamlı olarak azalttığı bulundu. Ancak tedavi sonrası günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayısı arasındaki fark üç grup birbirleriyle kıyaslandığında ise anlamlı düzeyde olmadığı saptandı.

KOK'un tedavi sonrası hastaların %75'inde serum hemoglobin ve hematokrit değerlerini arttırdığı bulundu. Ayrıca tedavi sonrası ortalama serum hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki anlamlı düzeyde arttırdığı bulundu. Ancak TE ve gestagenle kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı.

Menorajide medikal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan kanama süresi ve miktarı, hemoglobin ve hematokrit değerleri ile birlikte; endometriyum ve over fonksiyonlarındaki tedaviye bağlı değişikliği değerlendirmek için endometriyum kalınlığı ve FSH, LH değerlerindeki değişikliklerin de ortaya konulması gerekmektedir. Ancak sözkonusu medikal tedavi yöntemlerinin endometriyum kalınlığı ve FSH, LH ve östradiol düzeyleri üzerine etkisini inceleyen bir yayın bulunmamaktadır. Bu yüzden, bu tedavilerin fonksiyonel etkilerini ortaya koyabilmek için endometriyum kalınlığı ve hormonal profili araştırdık.

Çalışmamızda üç grupta da tedavi sonrası ortalama endometriyum kalınlığının anlamlı düzeyde azaldığı, ancak gruplar arasında anlamlı fark olmadığını saptadık.

Çalışmamızda tedavi sonrası FSH düzeyi KOK ve gestagen grubunda artarken, TE grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış bulundu. Gestagen grubunda, KOK grubuna göre FSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla artış gösterdi. Tedavi sonrası LH değerinin KOK grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi. Çalışmamız bütün medikal tedavilerin endometriyum üzerine yeterli etki gösterdiğini ortaya çıkarmaktadır. FSH ve LH'daki bu değişikliklerin ise hasta sayısının artışıyla değişebileceği ve gestagen kullandığımız grubun yaş ortalamasının KOK kullanılan gruba göre yüksek olmasının FSH düzeyleri üzerinde etkili olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Burada bir diğer önemli noktada bu medikal tedavilerin sistemik yan etkilerinin değerlendirilmesidir. Kullandığımız bu medikal tedaviler kan lipid değerlerini değiştirebilirler.

KOK'ların lipid düzeyleri üzerine etkisi iki yönlüdür. Östradiol üzerinden total kolesterol, trigliserid ve HDL'yi artırırken, LDL'yi azaltır. Gestagen etkisi ile HDL'yi azaltıp, LDL'yi artırır (60, 61, 62, 63). Bu etki androjenik etkisi fazla olan gestagenlerde daha yüksektir (64).

Yapılan çalışmalar KOK'lerin trigliseridi arttırdığını, HDL ve LDL düzeyi üzerine etkilerinin az olduğunu göstermiştir (61, 62, 63).

Wiegratz antiandrojenik veya zayıf androjenik etkili düşük doz gestagen ve etinil östradiol içeren KOK ilaçların orta düzeyde trigliserid ve HDL'yi arttırdığını, az miktarda LDL'yi azalttığını saptamıştır (65).

Altı ay süreyle düşük dozlu monofazik oral kontraseptif verilen yüksek riskli kadınlarda (35 yaşın üzerinde ve sigara içen) altı yeni oral kontraseptif formülasyonu ile yapılan bir araştırmada trigliserid düzeyinin arttığı, fakat total kolesterol düzeyinin değişmediğini, hatta bazı yeni gestagenlerle HDL'nin de yükseldiği saptanmıştır (66).

80 kadın üzerinde iki farklı progestin içeriği olan bir oral kontraseptif formülasyonu ile 1 yıllık prospektif bir çalışma yapılmış, kolesterol ve diğer lipid düzeylerinin ve oranlarının kullanım esnasında ve sonrasında değişmediği gözlenmiştir (67).

TE'in lipid düzeylerine etkisini inceleyen hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim alışmamızda ise KOK grubunda kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri tedavi sonrası arttı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Gestagen grubunda kolesterol, trigliserid, ve HDL düzeyleri tedavi sonrası arttı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. LDL düzeyi ise azaldı, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızdaki gestagen ve KOK'un lipid değerleri üzerine etkileri literatür ile uyumludur.

TE grubunda kolesterol, trigliserid, ve HDL düzeyleri tedavi sonrası arttı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. LDL düzeyi ise azaldı, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Üç grup birbirleriyle kıyaslandığında ise çalışmamızda anlamlı fark saptanmadı. Üç ilacında lipid düzeyleri üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görüldü.

Medikal tedavide görülen kan lipid profili değeriklikleri, klinik yan etki oluşturacak düzeylerde olmamaktadır ve bu yüzden kan lipid profili değeriklikleri medikal tedaviler için bir risk oluşturmamaktadır.

Bunun dışında medikal tedavilerin başka sistemik yan etkilerininde ortaya çıkma riski bulunmaktadır.

KOK'lerin ciddi ama nadir görülen yan etkileri tromboemboli, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer tümörüdür. Daha sık görülen ama daha az önemli olan yan etkileri bulantı, kusma, baş ağrısı ve memede hassasiyettir (59, 68).

Bizim çalışmamızda KOK grubunda iki hastada (%10) yan etki görüldü. Hastalardan biri memede hassasiyetten, diğeri ise iştah artışından şikâyetçi oldu ancak tedaviyi durduracak kadar etkilenmediklerini ifade ettiler. Bu yan etki oranı KOK için literatür ile benzerdir.

Gestagenlerin yan etkileri abdominal distansiyon, sıvı retansiyonu, kilo artışı, baş ağrısı, baş dönmesi, memede hassasiyet ve iştah artışıdır (59, 68).

Bizim çalışmamızda gestagen grubunda üç hastada (%15) yan etki görüldü. Bir hasta mide yanmasından şikâyetçi oldu, ama tedaviyi durduracak kadar şiddetli değildi. İki hastada ise şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu ve göğüste sıkışma hissi şikâyetleri olması üzerine tedavi durduruldu.

TE'in teorik olarak sistemik tromboz atağına neden olabileceği belirtilmektedir, ancak literatüre bakıldığında şu ana kadar böyle bir yan etkiye rastlanmadığı bildirilmektedir ve olasılık dışı olarak değerlendirilir (69, 70, 71). Diğer yan etkileri ise deri döküntüleri, bulantı, kusma ve ishaldir (59, 68).

Bizim çalışmamızda ise TE grubunda bir hastada (%5) baş ağrısı şikâyeti olmuştur. Bu yan etki oranı literatür ile benzerdir.

Çalışmamızda üç medikal tedavinin de yan etki oranları literatürdeki oranlarla benzer olarak bulundu ve yan etki açısından medikal tedavilerin birinci seçenek olarak kullanımını değiştirecek bir etkilerinin olmadığı görüldü.

Sonuç olarak; çalışmamızda uygulanan üç medikal tedavi yönteminde gerek hemoglobin düzeyini artırması ve gerekse kanama miktarını azaltması açısından etkinliği gösterilmiştir. Bu bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir. Ancak TE'in etkinliği, hormonal bir içeriği olmaması, kullanım kolaylığı ve yan etki oranının azlığı göz önüne alındığında menorajilerde ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Menorajide, medikal tedavi önemli bir yer tutmaktadır. Bunun yanında etkin medikal tedavi gereksiz cerrahi girişimlerinde azalmasını sağlayacaktır. Biz de çalışmamızda menoraji tedavisinde en sık kullanılan medikal tedavi yöntemlerinin etkinliklerini araştırıp, kıyaslamasını yaptık.

1. Çalışmamızda menorajili hastalarda anemi insidensinin yüksek olduğu ve bu hastalarda hem anemiye, hem de menstrüel kanamanın uzun ve yoğun olmasına bağlı günlük aktivitelerini etkileyecek düzeyde halsizlik şikayeti olduğu tespit edildi.
2. Çalışmamızda TE ile KOK'un tedavi sonrası ortalama serum hemoglobin ve hematokrit değerlerini anlamlı düzeyde arttırdığı saptandı. Ancak iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
3. Çalışmamızda üç ilacın da tedavi sonrası ortalama günlük kullanılan ped ve/veya tampon miktarını anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi.
4. Üç ilacın da tedavi sonrası lipid profili değerleri üzerine anlamlı bir değişiklik yapmadığı tespit edildi.
5. Çalışmamızda TE ve KOK kullanımı sırasında gestagene göre daha az oranda yan etki ortaya çıktığı tespit edildi. Üç ilaçta da görülen yan etki oranları literatür ile uyumludur.
6. TE'in etkinliği, kullanım süresinin kısa olması, hormon olmaması ve görülen yan etkilerinin diğer ilaçlardan farklı olmaması nedeniyle diğer tedavi yöntemlerinden üstün olduğu kanısına varmaktayız.

ÖZET

Amaç: Menoraji yakınması ile kadın hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda medikal tedavi seçeneklerinin (TE, KOK, Gestagen) kanama süresi ve miktarına, hemoglobin ve hematokrit düzeyi üzerine, lipid profiline ve hormonlara etkilerinin incelenmesi ve en uygun tedavi yönteminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. jinekoloji polikliniğine 2006-2008 yılları arası menoraji yakınması ile başvuran, 25-45 yaş arası toplam 60 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak 20 şer kişilik 3 gruba ayrıldı. Grup 1'deki olgulara TE günde toplam 2 gr, menstrüel kanama süresince 5 gün verildi. Grup 2'deki olgulara KOK (3mg Drospirenon + 0.03mg etinil estradiol) günde 1 defa menstruasyon dönemi süresince 21 gün verildi. Grup 3'deki olgulara NETA 15mg/gün toplam 10 gün menstruasyonun 15. - 25. günleri arası başlandı. İlk başvuruda hastaların yaşı, VKİ, son adet tarihi, adet düzeni, günlük kullandığı ortalama ped sayısı ve halsizlik, baş dönmesi, yorgunluk gibi anemiye bağlı belirtilerin varlığı veya yokluğu sorulup yazıldı. İlk başvuru esnasında aPTT, PT, INR bakıldı ve vaginal smear alındı. Tedavi öncesi ve sonrası TKS, FSH, LH, Östradiol ve kan lipid profili tetkikleri istenip yazıldı.

Bulgular: Çalışmamızda KOK ve TE de tedavi sonrası ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri anlamlı düzeyde arttı. Üç medikal tedavi şeklinde de kullanım sonrası günlük kullanılan ped ve/veya tampon sayımı ve menstrüel kanama süresi anlamlı düzeyde azaldı. Gestagen grubunda iki hastada yan etki nedeni ile tedavi durduruldu.

Sonuç: Çalışmamızda uygulanan üç medikal tedavi yönteminde gerek hemoglobin düzeyini arttırması ve gerekse kanama miktarını azaltması açısından etkinliği gösterilmiştir. Bu bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir. Ancak TE'in etkinliği, kullanım kolaylığı ve yan etki oranının azlığı göz önüne alındığında menorajilerde ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmesi uygun olacaktır.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To investigate the effects of medical treatment options (tranexamic acid, NSAIDs, COC, gestagens in luteal phase) on bleeding time, amount of blood loss, levels of hemoglobin and hematocrit, lipid profile and hormones in patients with menorrhagia and to determine the most efficient medical treatment method.

MATERIAL AND METHOD: In our study, patients who are between 25 and 45 years old and present with menorrhagia in University of Istanbul, Cerrahpaşa School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, outpatient clinic were enrolled and randomised into 3 groups with 20 patients in each group. Group 1 consisted of patients who received tranexamic acid (TA) 2 gr/day for 5 days during menstrual bleeding. Group 2 consisted of patients who received combined oral contraceptives (COC) (Drospirenone 3 mg + ethynyl estradiol 0,03 mg) once a day for 21 days during menstrual cycle. Group 3 consisted of patients who received norethisterone 15 mg/day for 10 days between the 15th and 25th days of menstrual cycle. Age, body mass index, last menstrual period, regulation of menses, average number of sanitary pads used and presence of symptoms of anemia such as fatigue, dizziness, tiredness were investigated during the first visit. aPTT, PT and INR levels were measured and Pap smears were taken. Complete blood count, FSH, LH, estradiol levels and blood lipid profile were monitorized and recorded both before and after the treatment.

RESULTS: In our study, we observed that serum hemoglobin and hematocrit levels were increased significantly in COC and TE groups. Bleeding time was shortened and average number of sanitary pads used daily was decreased in all three groups. In gestagen group the treatment was discontinued due to the side effects.

CONCLUSION: In our study it's shown that all three medical treatment methods are effective in terms of increasing the hemoglobin levels and decreasing the amount of bleeding. Our results were consistent with the hitherto literature. However, if efficacy, availability and rarity of side effects are considered, TE should be the first line treatment in menorrhagia.

KISALTMALAR

ALT:	Alanin Transaminaz
AST:	Aspartat Transaminaz
DNA:	Deoksinükleik Asit
ESHRE:	European Society for Human Reproduction and Embryology
FSH:	Folikül stimulan hormon
GnRH:	Gonodotropin salgılatıcı hormon
HDL:	High density lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
KOK:	Kombine Oral Kontraseptif
LDL:	Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
LH:	Lüteinizan hormon
MA:	Mefanemik asit
MDC:	Menstruasyon Bozukluğu Kliniği
MPA:	Medroksiprogesteron asetat
NETA:	Noretisteron asetat
NSAİ:	Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
PGE2:	Prostaglandin E2
PGF2α:	Prostaglandin F2α
RCOG:	The Royal College of Obstetricians and Gynecologist
SİS:	Salin İnfüzyon Sonografi
TE:	Traneksamik asit
TKS:	Tam Kan Sayımı
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

KAYNAKLAR

1. Peto V, Coulter A, Bond A. Factor effecting general practitioner recruitment of patients into prospective study. *Family Practice*. 10: 207-11
2. Kadir R.A. Aledort L.M. Obstetrical and gynaecological bleeding. *Clin.Lab.Haem*. 2000: 22;12-6
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of menorrhagia in primary care. Evidence-based clinical guideline no. 1 London;1998.
4. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99: 402–7.
5. Luoto R, Keskimäki I, Reunanen A. Socioeconomic variations in hysterectomy: evidence from a linkage study of the Finnish hospital discharge register and population census. *J Epidemiol Commun Health* 1997;51: 67–73.
6. Marlies Y. Bongers, Ben W.J. Mol, Hans A.M. Brölmann. Current treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Maturitas* 47 (2004) 159-174
7. Sambrook A.M. Cooper K. RCOG guidelines on menorrhagia. Time for an update? *Current Obstetrics & Gynaecology* (2005) 15, 382–386
8. Adnan K. Bunkheila, Martin C. Powel. Menorrhagia and dysfunctional uterine bleeding. *Current Obstetrics& Gynaecology* (2002) 12, 328-333
9. Mohri H. High dose of tranexamic acid for treatment of severe menorrhagia in patients with von Willebrand disease. *J Thromb Thrombolysis*. (2002) Dec;14(3):255-7
10. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs* (2003);63(13):1417-33
11. Winkler UH. The effect of tranexamic acid on the quality of life women with heavy menstrual bleeding. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* (2001) Dec 1;99(2):238-43

12. Bonnar J, Brian L, Sheppard. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethasylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996 Sep 7;313(7057):579-82
13. Şahmay S. Disfonksiyonel kanamalar. Jinekoloji Atasü T, Şahmay S. Başkent ofset, İstanbul, 1994
14. Şahmay S. : Menstrual Siklus ve Disfonksiyonel Kanamalar. Esin Ofset Matbaa, İstanbul, 2007
15. Paul F, Brenner MD, Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *AM J Obstet Gynecol.* 1996,175:766-9
16. Espey LL, Halim IA: Characteristics and control of the normal menstrual cycle. *Obstet Gynecol Clin North Amer* 17:275, 1990
17. Clayton SG, Lewis TLT, Pinker G: Gynaecology. English Language Book Society (ELBS), London, 1987
18. Tindall VR: Jeffcoate's principles of gynaecology. Butterworths, London, 1987
19. Carr BR: The normal menstrual cycle. In: Carr BR, Blackwell RE (eds), *Textbook of reproductive medicine.* Appleton Lange, Norwalk, 209, 1993
20. Ryan KJ, Barbieri RL: The menstrual cycle. In: Ryan KJ, Berkowitz R, Barbieri RL (eds), *Kistner's gynecology.* Year Book Medical Publ. Chicago, s.15-62, 1990.
21. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Williams And wilkins, Baltimore, 1989.
22. Lewis TLT, Chamberlain GVP: Gynaecology, by ten teachers. English Language Book Society, London, 1990
23. Winkel CA: Diagnosis and treatment of uterine pathology. In: Carr BR, Blackwell RE (eds), *Textbook of reproductive medicine.* Appleton Lange, Norwalk, 481, 1993.
24. Alison Porteous, Andrew Prentice. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Reviews in Gynaecological Practice* 3 (2003); 81–84
25. Van Eljkeren MA, Christiaens GC, Sixma JJ. Menorrhagia. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1989:754-60

- 26.T.Durukan Jinekolojik Kanamalar. Kişnişçi H.A. Gökşin E. Güneş kitapevi. İstanbul 1996:754-60
- 27.B.Chou. Abnormal uterine bleeding. Bankovski BJ. Hearne AE. The John Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics 2002:405-12
- 28.Gambrell RD: Progestogen therapy. In. Rayburn WF, Zuspan FP(eds),Drug therapy in obstetrics and gynecology. Mosby Year Book, St. Louis, p.542,1992
- 29.Bishop PMF, Cabral de Almedia JC. Treatment of functional menstrual disorders with norethisterone. Br Med J 1960;I:1103–10.
- 30.Meeks GR: Progesterone and progestins. In.Rivlin ME(ed), Handbook of drug therapy in reproductive endocrinology and infertility. Little, Brown and Co. Boston, 31, 1990.
- 31.Panay N, Studd J:Human Reprod Update 3:159:1997
- 32.Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of menorrhagia in primary care. Evidence-based clinical guideline no. 1
- 33.Shaw ST, Macaulay LK, Tanaka MS, et al. Plasminogen activator in human uterine tissue-relationship to location of sampling and time of ovarian cycle. Biochem Med 1980; 24: 170–8.
- 34.Ylikorkala O, Viinikka L. Comparison between antifibrinolytic and antiprostaglandin treatment in the reduction of increased menstrual blood loss in women with intrauterine contraceptive devices. Br J Obstet Gynaecol 1983;90:78–83.
- 35.Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, et al. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. Lancet 1998 Feb 14: 351 (9101): 485-9
- 36.Dilley A. Drews C. Miller C. et. al. Von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. Obstet. Gynecol. 2001 Apr:97 (4): 630-6
- 37.Farguhar CM. An evidence based guideline for the management of heavy menstrual bleeding. N.Z. Med. J.1999; 112(1088):174-7)
- 38.Shwayder JM. Pathophysiology of abnormal uterin bleeding. Obst.Gynecol.Clin. N.Am. 2000;27(2): 219-34

39. Coulter A, Bradlow J, Agass M. et. al. Outcomes of referrals to gynaecology outpatient clinics for menstrual problems: an audit of general practice records. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1991 Aug; 98(8): 789-96.
40. Reid P C, Mukri F. Trends in number of hysterectomies performed in England for menorrhagia: examination of health episode statistics, 1989 to 2002–3. *BMJ* 2005; 330: 938–9
41. Liddell H. Menorrhagia *N.Z. Med. J.* 1993 Jun. 23;106(958):255-7
42. Irvine GA, Cameron IT. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999;13(2):189–20
43. Warner P. E. BSc. Hilary O. D. Measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: A survey with follow-up data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; (2004)190:1216-23
44. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N. Engl. J. Med.* 1998 Jul. 23;339(4):245-53
45. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995;85: 977–82
46. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomized controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid and tranexamic acid. *Br Med J* 1996;313: 579–82
47. Cameron IT, Haining R, Linsden M.A, Thomas VR, Smith SK. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. *Obstet. Gynecol.* 1990;76: 85-8
48. Preston J, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102: 401–6
49. Kriplanı A, Kulshrestha V, Agarwal N, Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, October 2006; 26(7): 673 – 678

50. Y. Zhang, F. He, S. Li, Z. Cao, S. Lv, J. Lu. A multicenter, prospective, randomized, open comparator study on the treatment of ovulatory menorrhagia with tranexamic acid and norethisterone in mainland china *Fertility and Sterility*, Volume 88, Supplement 1, September 2007, p: S17-S18
51. Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MCP.. Treating menorrhagia in primary care: an overview of drug trials and survey of prescribing practice. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*.1995;11: 456 – 471.
52. Fraser IS. Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding with oral progesterone. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990;30: 353 – 356
53. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. 1998. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 105: 592 – 598.
54. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane systematic review. Available in The Cochrane Library [database on disk and CD ROM]. Updated quarterly. The Cochrane Collaboration; issue. Oxford: Update Software, 1998
55. Lyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). The Cochrane Library, vol. 4. Oxford: Update Software; 2002
56. Prentice A. Medical management of menorrhagia. *BMJ* 1999;319:1343–5.
57. Agarwal N, Kripilani A. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75(2): 199–201.
58. Fraser IS, McCarron G. Randomised controlled trial of two hormonal and two prostaglandin inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31: 66–70.
59. O’Leary A.J. Tejura H. Medical management of menorrhagia. *Reviews in Gynaecological Practice* 5 (2005) 159–165

60. Godsland IF. Biology: risk factor modification by OCs and HRT – lipids and lipoproteins. *Maturitas* 2004;47: 299–303
61. Speroff L, DeCherney A, the Advisory Board for the New Progestins. (1993) Evaluation of a new generation of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 81: 1034.
62. Notelovitz M, Feldman EB, Gillespy M, et al. (1989) Lipid and lipoprotein changes in women taking low-dose, triphasic oral contraceptives: a controlled, comparative, 12-month clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 160:1269.
63. Shoupe D. Kjos. S. L. History Pharmacology Metabolic Effects, Side Effects and Health Benefits. *The handbook of contraception: a guide for practical management*; 2006: 13-43
64. Derman RJ. Oral contraceptives and cardiovascular risk: Current perspectives. *J Reprod Med* 1989; 34(Suppl 9):747-65
65. Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, et al. Effect of dienogest-containing oral contraceptives on lipid metabolism. *Contraception* 2002;65: 223–9
66. Fotherby K. Oral contraceptives and lipids. *BMJ* 1989; 298:1049-50
67. Notelovitz M, Levenson I, McKenzie L, Khan FY. The effect of low-dose oral contraceptives on lipids and lipoproteins in two at-risk populations: Young female smokers and older premenopausal women. *Contraception* 1991; 44: 505-16.
68. Roy SN Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf* 2004; **27**: 75-90
69. Astedt B, Liedholm P, Wingerup L. The effects of tranexamic acid on the fibrinolytic activity of vein walls. *Ann Chir Gynaecol* 1987;67: 203–5.
70. Rybo G. Tranexamic acid therapy; effective treatment in heavy menstrual bleeding. Clinical update on safety. *Therap Adv* 1991; 4:1–8
71. Lethaby A, Farquhar C, Cook I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Systematic Review*. Available in The Cochrane Library [database on disk and CD ROM]. Updated quarterly. The Cochrane Collaboration; issue. Oxford: Update Software, 2000