

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMA TEDAVİSİNDE
LEVONORGESTREL SALGILAYAN İNTRAUTERİN SİSTEM
VE ORAL TRANEKSAMİK ASİT ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EMRE ERDOĞDU

İSTANBUL-2008

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMA TEDAVİSİNDE
LEVONORGESTREL SALGILAYAN İNTRAUTERİN SİSTEM
VE ORAL TRANEKSAMİK ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EMRE ERDOĞDU

Danışman

Doç. Dr. NECDET SÜER

İSTANBUL-2008

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
ŞEKİL-RESİM LİSTESİ.....	III
TABLO-GRAFİK LİSTESİ.....	IV
ÖZET.....	V
SUMMARY.....	VII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1. Menstrüel siklus fizyolojisi.....	2
1.1. Proliferasyon fazı.....	3
1.2. Perioovulatuvar faz.....	3
1.3. Sekresyon fazı.....	4
1.4. Menstürasyon fazı.....	5
2. Disfonksiyonel uterin kanamalar.....	8
2.1. Tarif ve insidans.....	8
2.2. Fizyopatoloji ve sınıflandırma.....	9
2.3. Ayırıcı tanı.....	12
2.4. Tanısal yaklaşım.....	13
2.5. Tedavi.....	15
HASTALAR VE YÖNTEM.....	35
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	48
SONUÇ.....	57
KAYNAKLAR.....	59
TEZ ONAY SAYFASI.....	73

TEŞEKKÜR

Asistanlığım sürecinde en iyi Şekilde yetiŐmemiz için hiçbir çabadan kaçınmayan, bunun için tım zamanını bizlere ayırıp bilgi ve deneyimlerini aktaran, her zaman saygıyla anacağım değerli hocam Doç. Dr. Necdet Suer'e Őukranlarımı sunarım.

Hastanemiz baŐhekimi sayın Prof. Dr. Hamit Okur'a; eğitimime katkısından dolayı sayın Doç. Dr. NeŐe Yücel'e,

İhtisas sürem boyunca benden yardımını esirgemeyen Őef Yardımcımız Op. Dr. Cemalettin Özarpacı'ya, Op. Dr. Gülten Güran'a, Op. Dr. Nilgün Tandoğan'a, Op. Dr. Sadık Őahin'e, Op. Dr. Nazlı KarataŐ'a, Op. Dr. Arzu Koç Bebek'e ve adını sayamadığım tım abi ve ablalarıma,

Bu süreçte acı tatlı günler geçirdiğim, gece gündüz birlikte çalıŐtıđım tım asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline,

Hep benimle olan aileme, sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emre Erdoğdu

KISALTMALAR

- DUK : Disfonksiyonel uterin kanama
- EACA : €-aminokaproik asit
- HRT : Hormon replasman tedavisi
- IGFBP-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 1
- IGF : Insulin like growth factor
- MPA : Medroksiprogesteronasetat
- LNG-RIA : Levonergestrel salan rahim içi araç
- NSAIDs : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- PAI-1 : Plazminojen aktivasyon inhibitörü-1
- PBAS : Gözlemsel kanama skoru (Pictural Blood Loss Assessment Score)
- TGF-B : Transforme edici büyüme faktör beta
- TGF-a : Transforme edici büyüme faktör alfa
- TF : Doku faktörü
- T-PA : Doku plasminojen aktivatörü
- TCRE : Transservikal Endometrial Rezeksiyon

ŞEKİL-RESİM LİSTESİ

Sayfa No

RESİMLER:

Resim 1: LNG-RIA görünümü.....21

ŞEKİLLER:

Şekil 1: LNG-RIA etki mekanizması.....20

Şekil 2: Traneksamik asit etki mekanizması.....30

Şekil 3: Resimsel Kan Kaybı Değerlendirme Formu (Ped için).....36

Şekil 4: Resimsel Kan Kaybı Değerlendirme Formu (Tampon için).....36

TABLO-GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

TABLolar:

Tablo 1: Grupların yaş dağılımı.....	38
Tablo 2: Grupların doğum sayısı dağılımları.....	39
Tablo 3: Grupların kanamalı gün sayısı dağılımı.....	39
Tablo 4: Grupların gözlemsel kanama skor (PBAS) dağılımı.....	39
Tablo 5: Grupların başlangıç hemoglobin değerlerinin dağılımı.....	40
Tablo 6: Kanamalı gün sayısının 3, 6. aylardaki dağılımı.....	40
Tablo 7: Gözlemsel kanama skorlarının (PBAS) 3, 6. aylardaki dağılımı.....	41
Tablo 8: Hemoglobin değerlerinin 3, 6. aylardaki dağılımı.....	41
Tablo 9: LNG-RIA ve traneksamik asitin 6 ay sonunda farklı parametreler açısından karşılaştırılması.....	47

GRAFİKLER:

Grafik 1: Kanamalı gün sayısındaki azalmanın karşılaştırılması.....	42
Grafik 2: Gözlemsel kanama skordaki (PBAS) azalmanın karşılaştırılması.....	42
Grafik 3: Hemoglobin değerlerindeki artışın karşılaştırılması.....	43
Grafik 4: LNG-RIA grubu 3. ay yan etki dağılımı.....	45
Grafik 5: LNG-RIA grubu 6. ay yan etki dağılımı.....	45
Grafik 6: Traneksamik asit grubu 3. ay yan etki dağılımı.....	46
Grafik 7: Traneksamik asit grubu 6. ay yan etki dağılımı.....	47

ÖZET

Amaç: Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) tedavisinde LNG-RIA (Levonergestrel salan rahim içi araç) ve oral traneksamik asit menstrüel kan kaybını azaltmadaki etkinliği, yan etkiler ve tedaviye devam açısından karşılaştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya DUK tanısı alıp LNG-RIA uygulanan ve 3 gr/gün oral traneksamik asit kullanan 35-51 yaş arası toplam 60 hasta dahil edildi. Çalışmada hastaların mevcut tedavilerine müdahale edilmedi, uygulanan tedavinin dışında medikal yada cerrahi işlemde bulunulmamıştır. Hastaların gözlemsel kanama skorum sistemi ile hesaplanmış tedavi öncesi kanama skorları(PBAS), kanamalı gün sayıları ve hemoglobin değerleri kaydedildi. Hastalar tedavinin 3 ve 6. aylarında çağrılarak kanama skorları(PBAS), kanamalı gün sayıları, hemoglobin değerleri kaydedilip, yan etkiler açısından ayrıntılı sorgulandı.

Bulgular: Gruplar yaş, doğum sayıları, tedavi öncesi PBAS, kanamalı gün sayısı ve hemoglobin değerleri açısından benzerdi. İki grupta da 3 ve 6. ayda kanamalı gün sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). İki grup arasında kanamalı gün sayısındaki azalma açısından 3. ayda istatistiksel anlamlı farklılık yokken($p>0,05$), 6. ayda LNG-RIA grubundaki azalma traneksamik asit grubundaki azalmadan daha fazladır ($p<0,05$). Traneksamik asit grubunda PBAS'de 3. ayda %55 azalma 6. ayda %62 azalma izlense de, bu azalmalar istatistiksel olarak birbirinden farklı değildir ($p>0,05$). LNG-RIA grubunda PBAS'de 3. ayda %87,5 ve 6. ayda %90,5 azalma olup, 6. aydaki azalma istatistiksel olarak daha fazladır ($p<0,05$). Ancak iki grup arasında kanama miktarındaki azalma LNG-RIA grubunda daha fazla olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). LNG-RIA grubunda hemoglobin düzeyinde 3. ayda %5,6, 6. ayda %9,4 artış izlenirken, traneksamik asit grubunda 3. ayda %3,6, 6. ayda %4,5 artış izlenmiş olup, artış açısından iki grup istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$).

LNG-RIA uygulanan gruptaki 3. ayın sonunda 10(%40) hastada mastalji, 6. ayda 10(%43) hastada oligo-amenore en sık yan etki idi. Bu grupta 6 ay sonunda tedaviye devam oranı %78 iken, 2(%6,6) hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktı.

Traneksamik asit grubunda 6 ay sonunda tedaviye devam oranı %63 iken hiçbir hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmadı.

Sonuç: LNG-RIA DUK tedavisinde kan kaybını azaltmada traneksamik asitten daha etkin olsada menstrüel siklus paternindeki radikal değişim ve sistemik yan etkiler tedaviyi sürdürmemenin en sık nedenidir. Hastaların bu yan etkilerin görülebileceği ve bunların geçici olduğu hakkında bilgilendirilmesi hasta uyumunu arttıracaktır. Traneksamik asit fertilitayı etkilemeden, siklus paternlerini bozmadan ve daha iyi tolere edilen yan etkilerle kan kabında azalma sağlar.

Anahtar kelimeler: Disfonksiyonel uterin kanama, levonergestrel salan rahim içi sistem, traneksamik asit

SUMMARY

COMPARISON OF THE EFFICACY OF LEVONORGESTREL RELEASING INTRAUTERINE DEVICE AND ORAL TRANEXAMIC ACID IN DISFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING THERAPY

Objective: To compare LNG-IUD (Levonorgestrel-releasing intrauterine device) and oral tranexamic acid in dysfunctional uterine bleeding (DUB) therapy in terms of efficacy in reducing blood loss during menstruation, side effects, and compliance with therapy.

Materials and Method: 60 patients between ages of 35 and 51 who were diagnosed with DUB and were treated with either oral tranexamic acid 3gr/day or LNG-IUD were included in the study. Their existing therapies were not interfered, and no medical or surgical intervention was performed. Bleeding scores(PBAS), which were calculated with observational bleeding scoring system, duration of bleeding, and haemoglobin values before the therapy were recorded. Patients were evaluated again for the same parameters and possible side effects on the 3rd and 6th months of therapy.

Findings: Both groups were similar in age, parity, and initial (PBAS), duration of bleeding, haemoglobin values. Decrease in duration of bleeding on the 3rd and 6th months of therapy were statistically significant in both groups($p < 0,05$). While there was no statistically significant difference on the decrease in the duration of bleeding on the 3rd month of therapy($p > 0,05$), the decrease was more significant in the LNG-IUD group than the tranexamic acid group on the 6th month($p < 0,05$). In the tranexamic acid group, PBAS dropped by 55 % on the 3rd month, and 62% on the 6th month, but these changes were not significantly different from each other($p > 0,05$). In the LNG-IUD group, PBAS decreased by 87.5 % on the 3rd month, and 90.5% on the 6th month, and these changes were statistically significant($p < 0,05$). However, the

decrease in the amount of bleeding was significantly more in the LNG-IUD group than the tranexamic acid group($p<0,05$). While haemoglobin levels increased 5.6% on the 3rd month and 9.4% on the 6th month in the LNG-IUD group, they increased 3.6% on the 3rd month and 4.5% on the 6th month in the tranexamic acid group. Both rises were statistically similar($p>0,05$). In the LNG-IUD group the most common complaint was mastalgia on the 3rd month of therapy(40%, 10 patients), and oligomenorrhea-amenorrhea on the 6th month (43%, 10 patients). After 6 months, 78% of patients continued the treatment, while 2 patients(6.6%) quit the therapy because of the side effects. In the tranexamic acid group, the compliance rate was 63%, and none of the patients had discontinued the therapy due to side effects.

Results: Even though LNG-IUD is more effective than tranexamic acid in reducing blood loss in DUB patients, the major change in the menstrual cycle pattern and systemic side effects are the most common reasons for discontinuing therapy. Informing the patients about possible side effects and assuring them about their temporary nature will increase patient compliance. Tranexamic acid reduces blood loss while conserving cycle patterns and fertility, and is better tolerated.

Keywords: Dysfunctional uterine bleeding, Levonorgestrel-releasing intrauterine device, Tranexamic acid

GİRİŞ VE AMAÇ

Organik bir nedene bağlı olmayan, normal dışı uterin kanamalara disfonksiyonel uterin kanama (DUK) adı verilir. DUK tanısı diğer kanama yapan nedenlerin ekarte edilmesinden sonra konan bir tanıdır(1). Jinekolojik şikayetlerin %10-15'ini oluşturur. En fazla reproduktif dönemin başlangıcında ve sonunda (perimenapozal dönem) görülür(2,3).

Anovulatuvar kanamalar disfonksiyonel kanamaların %90 gibi önemli bölümünü oluşturur(4). DUK için medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri olsada, en etkin tedavi olan histerektomi beraberinde getirdiği morbiditeyle günümüzde halen yaygın olarak uygulanmaktadır(5). Anormal uterin kanama nedeniyle hastaneye başvuran hastaların %60 kadarı 5 yıl içinde histerektomi ile tedavi edilmiştir(6). Menapoz ağındaki kadınlar için operasyon iyi bir seçenek olabilsede premenapoz ve daha genç hastalarda etkin tedavi alternatiflerine ihtiyaç duyulmaktadır. Son 20 yıldır en yoğun kullanılan oral progesteronlar pek çok hasta için tedavi edici olsada bazı hastalarda kanamayı artırmış ve birçok kadın uzun süreli oral ilaç almak istemediği için hasta uyumu düşük olmuştur(7).

Bu alışmada DUK tedavisinde, alternatif medikal tedaviler olan oral traneksamik asit ve levonergestrel salan rahim içi araç tedavisini menstrüel kan kaybını azaltmadaki etkinliği, yan etkiler ve tedaviye devamlılık açısından karşılaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Reprodüktif dönem boyunca, endometrium 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 follikül gelişimi sırasında salgılanan östrojen ve progesteron ile korteks, hipotalamus ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır. Bunun yanında, endometriumunda parakrin ve otokrin bir organ gibi rol oynayarak farklı tabakaları salgıladıkları mediatörler aracılığıyla etkilerler. Koagülasyon mekanizması, diğer organların endokrin aktivitesi gibi sistemik faktörlerde kanama mekanizmasını kontrol ederler. Bu nedenle menstrüel kanama, multifaktöryel mekanizma etkisinde oluşur. Normal bir menstrüel siklus 21-35 gün sürmekte olup bunun 2-6 gününde kanama olmaktadır ve toplam kan kaybı 20-60 cc kadardır. Ancak normal şekilde adet gören çok sayıda kadının incelenmesi sonucunda yetişkin kadınların yalnızca yaklaşık olarak üçte iki kadarında siklusların 21-35 gün sürdüğü görülmüştür.

1. MENSTRÜEL SIKLUS FİZYOLOJİSİ

Ovulasyon veya daha spesifik olarak endokrin uyarıların uygun sırası ovulatuvar siklusun özelliğidir ve adetlere düzenini, sıklığını, tahmin edilebilirliğini ve devamlılığını sağlar. Normal menstrüel kanama olabilmesi için sıralanan fizyolojik olayların bir düzen içinde gerçekleşmesi gerekir.

1- Hipotalamustan pulsatil GnRH salgılanmalıdır.

- 2- GnRH uyarısı ile hipofizden overleri stimüle edecek kadar gonadotropin salgılanmalıdır.
- 3- Overlerde gonadotropinlere cevap verecek folikül bulunmalı ve bu foliküllerde östrodiol sentez ve sekresyonu için gerekli enzimatik mekanizmalar çalışmalıdır.
- 4- Endometrium hormonal uyarılara cevap verebilmelidir.
- 5- Menstrüel kan akımı için genital sistem normal anatomik yapıda olmalı, kan akımında herhangi bir engel bulunmamalıdır.

Menstrüel siklus 4 dönem ile karakterizedir.

1.1. Proliferasyon fazı

Proliferatif faz ovarian folikül gelişimi ve östrojen salınımının artımı ile birliktedir. Proliferatif faz başlangıcında, endometrium desorganize durumda olup, dolaşım sistemi aksamış, stroma boyunca ekstrasvaze olmuş kan hücreleri yayılmıştır. Steroidal etki sonucu endometrium gelişmesi ve rekonstrüksiyonu olur. Bezler bu cevapta en belirgin dikkati çekenlerdir. İlk olarak bezler ince, tübülerdir ve alçak kolumnar epitelle döşelidir. Mitoz belirgin hale gelir ve yalancı tabakalaşma (psödostratifikasyon) izlenir. Bez epiteli periferde ilerler ve bir bez segmentini hemen yanındaki beze bağlar. Endometrial kaviteye bakan epitelyal bütünlükte bir döşeme elde edilir. Stromal komponent yoğun sellüler durumdan kısa bir ödem periodu geçirerek, gevşek sinsityal benzeri bir duruma geçer. Spiral damarlar stroma içinden seyrederek ve dallanma göstermeden hemen epitel bağlayıcı membranın altına kadar ilerler. Tüm doku bileşenleri (bezler, stroma hücreleri ve endotel hücreleri) proliferasyon gösterir ve bu siklusun 8-10. günlerinde tepe noktasına erişir ve endometriumda maksimum östrojen reseptör konsantrasyonuna ulaşılır.

Proliferasyon sırasında endometrium ortalama 0.5 mm'den 3.5-5 mm yüksekliğe kadar büyür. Bu proliferasyon esas olarak fonksiyonel tabakadır.

1.2. Periovlutuar faz

Bu dönemde uterusda belirgin bir değişiklik yoktur. Endometrial kalınlık 8-9 mmdir. Periovlutuar dönemin sonlarına doğru glandüler hücrelerde sekretuar aktivite belirtileri vardır. Progesteron reseptörleri maksimal düzeydedir. Artan

progesterona karşı hücrelerde glikojenden zengin vakuoller belirir, glandların lümeninde müesine benzer materyal belirmeye başlar.

1.3. Sekresyon fazı

Ovulasyondan sonra endometrium hem östrojene hem de progesterona karşı reaksiyon gösterir. Devamlı östrojen varlığına rağmen endometrium preovulatuvar dönemdeki yüksekliğindedir. Ovulasyondan 3 gün sonra epitel proliferasyonu durur. Bu kontrolün veya inhibisyonun progesteron ile sağlandığına inanılmaktadır. Bu büyümedeki sınırlama mitoz ve DNA sentezindeki düşmeye ve belirgin şekilde progesteronun östrojen reseptör ekspresyonuna etkisi ve östrodiolü östron sülfat'a dönüştüren 17b-hidroksisteroid dehidrogenaz ve sülfotransferaz'ın progesteron tarafından uyarılmasına bağlıdır. Ek olarak östrojen, östrojen aracılı hücre çoğalmasını destekleyen pek çok onkogeni uyarır. Progesteron da östrojenin yaptığı onkogen mRNA transkripsiyonunu bloke ederek bu etkiyi antagonize eder.

Bu dönemdeki değişiklikler iki ayrı bölümde incelenebilir. Ortalama süresi 14 gün olan bu dönemin ilk yarısı glandüler epitel değişiklikleri, ikinci yarısı stromal değişikliklerle karakterizedir. Erken sekresyon fazında progesteron, gland gelişimini ve damarlardaki kıvrımları daha da arttırarak stromal hücrelerin desidüalizasyonuna neden olur. Endometrium gelişmesi maksimuma ulaşarak 8-10 mm olur. Östrojen reseptörleri azalır, fakat progesteron reseptörleri özellikle stromada bol olarak kalır. Endometrial glandlar daha da artar, lümen volümleri hızla artar, sekretuar aktivite başlar. Glandüler hücrelerde genişler, nükleusta çıkıntı olur, dev mitokondriyer oluşur, fertilize ovumun implantasyonu sırasında nütrisyon için gerekli olan lümen bol mukus salgısı başlar. Gerek glandların artan boyutları ve gerekse stromada vaskülarizasyon ve ödem artışı sonucunda glandlar kıvrımlı bir görünüm alır. Geç sekretuar fazda, siklusun 22-23. günlerinde yani mensturasyondan 5-6 gün önce endometrial gelişme durur. Ovulasyondan 10 gün sonra, korpus luteum gerilemeye başlar ve bunun sonucunda östrojen ve progesteron azalır. Endometrial glandların mukus salgısı azalır. Ovulasyondan 11 gün sonra lenfositler endometriumu infiltre etmeye başlar, endometrial stromada lokal granüositler prolifer olmaya başlar. Stroma progresif olarak incilir ve ödem gelişerek premenstrüel desidüal reaksiyon karakteristikleri gelişir.

1.4. Menstrüasyon fazı

Pre-desidual transformasyon ile siklusun 25. gününde (mestruasyondan 3 gün önce) fonksiyonel tabakanın üst kısmında kompakt tabaka oluşur. Fertilizasyon ve implantasyon olmadığında, trofoblastlardan insan koryonik gonadotropin desteğinin bulunmayışı sonucu, korpus luteumun yaşam süresi tamamlanır, östrojen ve progesteron seviyeleri azalır.

Östrojen ve progesteron çekilmesi ile şu önemli endometrial olaylar başlar: vazomotor reaksiyonlar, apoptoz, doku kaybı ve sonunda menstrasyon. Bu hormon azalmasının en belirgin erken sonucu doku yüksekliğinin orta derecede büzülmesi ve çarpıcı spiral arteriollerde vazomotor cevabıdır. Bu vasküler olaylar dizisi rhesus endometriumunun incelenmesi ile oluşturulmuştur(8,9). Yüksekliğin azalması ile spiral hücreler içindeki kan akımı azalır, venöz dönüş azalır ve vazodilatasyon oluşur. Daha sonra ise, spiral arteriollerde ritmik vazokonstriksiyon ve relaksasyon meydana gelir. Birbirini izleyen her spazm daha uzun ve derin olur, ve endometriumun soluk renk almasına neden olur. Bu reaksiyonlar menstrasyon öncesi 24 saat içinde endometrial iskemi ve staza neden olur. Lökositler kapiller duvarlarından geçerler, önce damarların çevresine yakın olan bölgede kalırlar, fakat daha sonra tüm stromaya dağılırlar. Arteriollerdeki vazomotor değişiklikler sırasında, eritrositler interstisyel alana kaçarlar. Yüzeysel damarlarda trombin-trombosit tıkaçları oluşur. Sekretuar endometriumun prostoglandin içeriği menstrasyon zamanında en yüksek seviyesine ulaşır. Menstrüel olaylar ile birlikte olan vazokonstriksiyon ve miyometrial kontraksiyonların önemli derecede perivasküler hücrelerden prostoglandinler stromal desidual hücrelerden sentezlenen endotelin-1 aracılığı ile oluştuğuna inanılmaktadır.

Sekretuar fazın ilk yarısında asit fosfataz ve güçlü litik enzimler lizozomlar içindedir ve salınımları progesteronla lizozomal membranların stabilizasyonu ile engellenir. Östrojen ve progesteron seviyelerinin azalması ile lizozomal zarlar korunmaz ve enzimler sitoplazmaya salınır. Bu aktif enzimler hücresel yapıları sindirir ve prostoglandinlerin salınımına, eritrositlerin damar dışına çıkmasına, doku nekrozuna ve vasküler tromboza yol açar. Bu işlev bir sitokin aracılı bir çeşit apoptozdur (hücre büzüşmesi, kromatin kondenzasyonu ve hücre fragmentasyonuna yol açan spesifik morfolojik değişikliklerle karakterize programlı hücre ölümü)(10).

Endometrial doku yıkımı aynı zamanda ekstraselüler matriks ve bazal membran yapı taşlarını (kollojen, jelatin, fibronektin ve laminin'i de içeren) parçalayan matriks metalloproteinazları adındaki bir grup enzimi de içerir(11). Metalloproteinazlar içinde interstisyel ve bazal membran kollajenini yıkan kollojenazlar, yine kollojeni yıkan jelatinaz ile fibronektin, laminin ve glikoproteinleri yıkan stromelizinler bulunur. Metalloproteinazların insan endometrial stromal hücrelerinde geç sekretuar ve erken menstrüel dönemde en çok olarak ekspresyonu endometriumun büyümesi ve şekillenmesi için seks steroidlerine cevap olarak menstrual paterne uygun olarak sentezlendiğinin göstergesidir(12). Progesteronun çekilmesi ile endometrial hücrelerde matriks metalloproteinazların sekresyonu artar ve sonuçta hücre membranları ve ekstraselüler matriks yıkılır. Bu enzimlerin ekspresyonu geç sekretuar fazda desidualize endometriumda azalan progesteron düzeylerine uygun olarak artar(13). Erken gebelikte progesteron salınımının devam etmesi ile beraber metalloproteinaz enzim ekspresyonu baskılanır ve transforme edici büyüme faktörB(TGF-B) aracılı mekanizma ile desidua korunur(14). Gebelik olmadığı zaman menstrasyon sonrasında muhtemelen artan östrojen seviyeleri ile beraber metalloproteinaz ekspresyonu baskılanır. Anormal veya normal kanama sırasında endometriumda bazı genlerin aktive olduklarına yönelik kanıtlar vardır. Bu genlerden biri transforme edici büyüme faktörB ailesinin yapısal özelliklerine sahiptir(15).

Menstruasyon sırasında tümör nekroze edici faktör-alfa(TNF-a) sitokinin önemli bir rolü olduğuna yönelik kanıtlar vardır. TNF-a, apoptotik sinyalleri iletmek üzere reseptörleri sinir büyüme faktörü/TNF ailesine ait bir transmembran proteindir. Anahtar değişiklik sekresyonundaki artıştır çünkü endometriumdan TNF-a sekresyonu menstruasyonda en yüksek seviyelere ulaşır fakat reseptör miktarında değişiklik olmaz. TNF-a endometrial proliferasyonu inhibe eder ve apoptozu indükler. Bu sitokin adezyon proteinlerinin (cadherin-catenin-aktin kompleksi) yok olmasını ve hücreler arası bağın çözünmesini sağlar. TNF-a, endometrial hücrelerin yanısıra vasküler epitele de zarar verir.

Progesteronun çekilmesinin dökülecek olan endometriumun stromasında vasküler endotel büyüme faktörü reseptör konsantrasyonunun artışı ilede ilişkisi vardır(16). Aslında vasküler endotel büyüme faktörü ailesinin genelde anjiogenez ile ilişkisi olsada burada matriks metalloproteinazların ekspresyonunu etkileyerek menstruel kanamaya hazırlık sağlar. Klasik steroidlere cevap elemanları olmayan

endometrial genler seks steroidlerine aktivite için transkripsiyon düzeyinde cevap vermelerini sağlayan bir protein ailesini(Sp ailesi) kullanarak cevap verir. Stromal ve epitelyal hücrelerde progesteronun etkisi ile bu proteinler doku faktörünü, plazminojen aktivatör inhibitör-1'i, IGF bağlayıcı protein 1'i, uteroglobin ve uteroferrin'i aktive eder. Doku faktörü pıhtılaşma mekanizmasında kullanılarak hemostazı sağlar.

Sonuçta diapedez sonucu önemli sızıntı ve sonuç olarak yüzeysel arteriol ve kapillerdeki yırtılmalar sonucu interstisyel kanama oluşur. İskemi ve zayıflama ilerledikçe, devamlı bağlayıcı membran (endometriumun bazal membranı) parçalara ayrılır ve hücreler arası kan endometrial kaviteye atılır. Dökülen yüzeyde kan kaybını sınırlayan yeni intravasküler trombin platelet tıkaçları oluşur. Artmış olan kan kaybı, azalmış platelet sayısı ve yetersiz hemostatik tıkaç oluşumunun bir sonucudur. Menstruel kanama pıhtılaşma ve fibrinoliz sistemlerinin aktivasyonundan etkilenir. Fibrinoliz esas olarak inaktif öncü olan plazminojenin plazmine dönüşmesiyle olur. Endometrial stromal hücre doku faktörü(TF) ve plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri bu işlem sırasında dengeyi sağlamak için kullanılır. Doku faktörü faktör 7'ye bağlanarak uyarır. Doku faktörü ve plazminojen aktivasyon inhibitörü-1(PAI-1) ekspresyonu desidualizasyonla beraber olur ve bu faktörlerin miktarı kanama miktarını belirler(17). PAI-1'in fibrinoliz ve proteolitik aktiviyeyi önemli düzeyde kısıtlayıcı etkisi vardır(18). Spiral arterler etrafında bulunan perivasküler hücreler ve miyofibroblastlar tarafından yönetilen spiral arter konstrüksiyonun da kanamayı azaltıcı etkisi vardır(19). Bu hücreler progesteron çekilmesine cevap olarak prostoglandin ve sitokin salgırlar. Bu şekilde sadece siklik vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon sağlamış olmayıp endometrium içine lökosit girişini modüle eder. Perivasküler hücrelerin düzensiz büyümesi ve fonksiyonu menstrüel kanama bozukluklarına yol açabilir.

İlerleyen doku düzensizliği ile endometrium daha fazla büzülür ve kıvrımlı arterioller tıkanır. Ek olarak oluşan hücre nekrozu ve damarlardaki defektlerle birlikte olan iskemik yıkım menstrüel atımı arttırır. Bazalis ve spongiozum tabakaları arasında doğal bir ayrılma noktası mevcuttur ve bozulunca zayıf vasküler, ödemli spongiozum stroması deskuamoze olur ve yıkılır. En sonunda, tipik solmuş, yüksekliği az, yoğun menstrüel endometrium meydana gelir. 13 saat içinde, endometrial yükseklik 4 mm'den 1.25 mm'ye iner(20). Menstruel kanama uzamış vazokonstriksiyon, doku yıkımı, vasküler staz ve östrojenle uyarılmış 'iyileşme'nin

kombine etkileri sonucunda durur. Kanın damar çıkışı ile beraber bazal endometriumda trombinin oluşması hemostaz için esastır. Trombin fibrin oluşumunu, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve anjiogenezi sağlar.

Bazal endometrium, menstrasyon sırasında aynen kalır ve onarım bu tabakadan olur. Bazal endometrium, menstrüel sıvıdaki litik sızıntılardan glandüler ve stromal hücrelerden salgılanan karbonhidrat ürünlerden oluşan müsinoz tabaka ile korunur(21).

2. DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMALAR

2.1. Tarif ve insidans

DUK deyimi genelde organik bir neden olmadan oluşan kanama bozukluklarını kapsar. Ancak terminoloji açısından tam bir fikir birliği yoktur. DUK tarifi, farklı ülkelerde farklı anlamlarda kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde, DUK deyimi, hormonal dengesizlik sonucu oluşan anovulatuvar kanamalar için kullanılır. Avrupada ise ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) tarafından kabul edilen tanım kullanılmaktadır. Buna göre; pelvik bir lezyon, gebelik komplikasyonu veya sistemik bir hastalık olmaksızın, oluşan fazla uterin kanamalardır. Bu fazlalık, süre, miktar veya sıklık açısından olabilir. Bu tarif tüm ovulatuvar ve anovulatuvar kanamaları kapsar. Buna karşılık gerek oral kontraseptif ve gerekse hormon tedavisi sırasında görülen kanamalar, bu tarife girmez. Menoraji bir semptom, disfonksiyonel kanama ise tanıdır.

DUK, jinekolojik şikayetlerin %10-15'ini oluşturur. En fazla (%70'i) reproduktif dönemin başlangıcında (menarş sonrası) ve sonunda (perimenapozal dönem) görülür. %50'si 40 yaşından sonra, %20'si adolesan dönemde görülür. Geriye kalan, %30 kadarı da reproduktif dönemde görülür. 30-49 yaş arasındaki her 20 kadından biri fazla kanama şikayeti ile doktora başvurmaktadır. Bunların yaklaşık olarak yarısında da patolojik bir neden yoktur, yani disfonksiyonel kanamadır.

2.2. Fizyopatoloji ve sınıflandırma

Endometrium, muhtemel bir gebelik için her ay yeniden yapılanma gösteren ve gebelik olmadığı takdirde ise adet kanı olarak dökülen özelliindedir. Tüm bu karmaşık olayların gelişiminde overden salgılanan steroid hormonlar önemli role sahiptir. Ancak endometriumda gelişen olayların açıklanması bu kadar basit değildir, endometriumdaki farklı komponentler de birbirini başta prostoglandinler olmak üzere farklı medyatörlerle etkilerler. Bir başka ifadeyle endometrium parakrin bir organ gibi rol oynar(22,23,24,25).

DUK ovulasyon faktörüne göre ovulatuar ve anovulatuar olmak üzere 2 grupta toplanır.

2.2.1. Ovulatuar disfonksiyonel kanamalar

Disfonksiyonel kanamaların %10'nu oluşturur. Bu hastalarda ovulasyon olmasına rağmen, ovulasyon mekanizmasındaki bozukluklara veya diğer faktörlere bağlı olarak kanama anomalileri görülür. Ovulatuar disfonksiyonel kanamalar, genelde klinik bir soruna neden olmazlar ve tedavi gerektirmezler(26,27,28).

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

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

Ovulasyon kanaması: Siklus ortasında ovulasyonu takiben östrojende relatif azalma sonucunda leke (spotting) şeklindeki siklus arası kanamalardır. Bazı kadınlarda mikroskopik düzeyde olmasına rağmen, bazılarında menstrüel kanama kadar fazla olabilir.

Luteal faz yetmezliği: Progesteron sekresyonunun yetersizliği sonucu oluşan luteal faz yetmezliklerinde disfonksiyonel kanamalar görülebilir. Luteal faz yetmezliklerine bağlı kanamalar genellikle premenstruel leke (spotting) şeklinde oluşur, bazen de menoraji ile karakterizedir.

Korpus luteum aktivitesinin uzaması: Gebelik olmamasına rağmen progesteron yapımının devam etmesi sonucu oluşan korpus luteum persistensinde, uzun siklus (oligomenore) veya menstruel kanamanın uzaması (menoraji) ile karakterize siklus bozuklukları ortaya çıkar.

Diğer: Endometrial veya miyometrial disfonksiyon, prostaglandin sentez farklılıkları, endometriumdaki fibrinolitik aktivite artışı gibi faktörlerde disfonksiyonel kanama nedeni olabilmektedir.

2.2.2. Anovulatuvar disfonksiyonel kanamalar

Anovulasyon reproduktif dönemin başlangıcı ve sonunda siktir. Yaklaşık olarak siklusların %25'i anovulatuardır. Reproduktif dönemde ise anovulatuvar siklus oranı %2-10 arasındadır. Disfonksiyonel kanamaların %90 gibi önemli bölümünü oluşturur.

Anovulatuvar siklusa bağlı disfonksiyonel kanamaların nedeni, endometriumun uzun süre progesteronun supresif etkisi olmaksızın östrojenle uyarılmasıdır. Bu da endometriumun devamlı proliferasyonuna yol açar. Ovulasyon olmayan kadınlarda progesteron sekresyonu olmayacağından endometrium proliferasyona devam eder. Bu nedenle anovulatuvar sikluslarda sıklıkla hiperplazi görülür. Devamlı östrojen etkisi veya östrojen düzeyinin azalması sonucunda endometrium dökülür, 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(26,27,28,29).

Anovulatuvar kanama dönemlerinin en ağırı sürekli yüksek östrojen düzeyleri olan kadınlarda görülmeye meyillidir; polikistik over sendromu olan kadınlar, obez kadınlar, postmenarşial adolesanlar ve perimenopozal kadınlar sık karşılaşılan klinik örneklerdir. Tanım olarak anovulatuvar kadınlar her zaman ovarian siklusun folliküler ve endometrial siklusun ise proliferatif fazındadır. Düşme göstermeyen, kesintisiz östrojen büyüme onarımı anormal yüksekliklere kadar endometriumun çoğalmasına yol açabilir, bu düzeyde kırılma hale gelir. Büyüme kısıtlaması ve progesteronun organize edici etkileri olmadan endometriumun yapısını destekleyecek ve stabilitesini sağlayacak stromal desteği oluşmaz. Fokal kırılma ve kanama alanları, sürekli östrojen uyarımı altında bu alanların bazıları iyileşir, diğerleri ise dökülür ve kanama olur. Persistan proliferatif ve hiperplastik endometriumdaki karakteristik

olarak epitelyal yüzey yanında birçok sınırlı fokal stromal yıkım alanları, beraberinde ekstrasvaze eritrosit havuzları, kapiller platelet/fibrin trombus ve iyileşmeye bağlı değişiklikler görülür, bunlar hipertrofiye endometrium altında sıkıca bir araya gelmiş stromal hücrelerin top şeklindeki birikimleri olarak tanınırlar(30). Persistan proliferatif endometriumdaki fokal yıkım alanlarının sebebi tam olarak aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte anormal endometrial büyüme sadece epitelyumial ve stromal hücreleri ilgilendirmez ayrıca mikrodamarsal yapıyı da etkiler. Persistan proliferatif ve hiperplastik endometriumdaki venöz kapillerler artmıştır, dilate ve sıklıkla anormal irregüler kanallar şeklini alırlar; yapısal çalışmalar birçok anormal yapısal bileşenin kırılabilirliğe eğilim yarattığını ortaya çıkarmıştır(31,32). Anormal mikrodamarsal yapı sonuç olabilir, fakat daha olası olarak anormal kanamanın en yakın sebebidir. Histolojik ve moleküler çalışmalardan elde edilen verilere göre anovulatuvar kanama fokal rüptüre eğimli kırılabilir yapıya sahip yoğunluğu artmış anormal damarlara bağlı oluşmaktadır, sonrasında ise lizozomal proteolitik enzimlerin etraftaki epitelyal ve stromal hücrelerden, lökosit ve makrofajlardan salınması izler. Bir kere başladıktan sonra, kanama lokal olarak salınan prostaglandinlerin etkisiyle katlanarak artar, vazokonstriksiyondan çok vazodilatasyon yapan prostoglandinler ön plandadır(33). Diğer moleküller (perforinler) kapiller tıkaç oluşumunu engeller ve kapiller venöz ağın daha fazla yıkımına yol açar. Bazal endometrial ve yüzeyel myometrial damarlarda vazokonstriksiyon meydana gelmez çünkü doku kaybı sadece fokal ve yüzeyeldir, tipik olarak dökülmenin meydana geldiği ve yoğun vazokonstriktif yanıtın olduğu bazal tabakaya ulaşmaz. Menstrüel kanamayı normal koşullarda kontrol eden son mekanizma yüzey epiteline yeniden yapılanmadır, persistan proliferatif endometriumdaki da rol oynar fakat normaldekinden farkı yoktur. Epitelyal onarım yıkım alanlarına sınırlı ve fokaldır, tüm endometriyumunu kapsamaz; organize ve iyi yapılanmış yeniden modellenme yerine sonuç sürekli değişen küçük tamir alanlarının oluşturduğu yama alanlarıdır. Endometriuma etkili iki hormon olan östrojen ve progesteron sekresyonundaki düzensizlikler sonucunda ortaya çıkan kanamalar bu hormonların düzeylerine ve oluş mekanizmalarına göre 5 değişik gruba ayrılabilir;

Östrojen çekilme kanaması: Östrojen ile uyarılmış endometriumdaki östrojenin ortamdaki çekilmesi sonucu endometriyumun dökülmesi ile ortaya çıkan kanamalardır. Ortamda progesteron etkisi yoktur. Dışarıdan verilen östrojen tedavisinin kesilmesi veya operasyonla overleri alınan ya da overleri radyasyona maruz kalan kadınlarda

ayrıca ovulasyon öncesi östrojenin aniden düşmesine bağlı ara kanama şeklinde olabilir.

Östrojen kırılma kanaması: Anovulatuvar kanamalarda görülen ve DUK'un en sık nedeni olan kanamalardır. Ortamda progesteron etkisi yoktur ancak bu durumda östrojen etkisi sürmektedir. Östrojen etkisiyle uyarılmış endometriumda östrojen düzeylerinin endometrium gelişimini korumaya yetmemesi nedeniyle olur. Reseptivitedeki farklılıklar nedeniyle endometriumun gelişimi her yerinde aynı olmayabilir. Endometriumun fazla geliştiği yerlerdeki beslenme bozukluklarının yada serum östrojen düzeylerindeki oynamaların endometriumda dökülme kanamalarından sorumlu olduğu bilinir.

Progesteron çekilme kanaması: Daha önceden östrojen ile proliferen olan endometrium progesterona maruz kalıp sonra kesilirse östrojen etkisi devam etse bile progesteron çekilme kanaması olur. Korpus luteumun cerrahi olarak çıkarılması veya dışarıdan progestin tedavisi verilip sonra ilacın kesilmesi buna örnektir. Bazan ortamda östrojen çok yüksekse kanama gecikebilir.

Progesteron kırılma kanaması: Endometriumun progesteron etkisinde olduğu ancak progesteron düzeyinin endometrium kalınlığını koruyamamasına bağlı endometrial dökülmenin görüldüğü kanama şeklidir. Endometriumda progesteron etkisi var ancak sekresyon düzensizdir, guddelerde değişik gelişme evreleri görülür. Düzensiz sekresyon gösteren endometrium 'geç ve güç dökülen endometrium' diye adlandırılır. Bu tip kanamalarda prostaglandinlerin etki mekanizmasındaki değişiklikler de etkilidir.

Atrofi kanaması: Östrojen ve progesteronun ortamda yeterli bulunmamasına bağlı kanamalardır. Postmenapozal dönemde görülür.

2.3. Ayırıcı tanı

Anovulatuvar DUK tanısı diğer sebeplerin ekarte edilmesine dayanır. Gebelik ve gebelik komplikasyonları olasılığı her zaman akılda tutulmalı ve ekarte edilmelidir. Anormal kanama hormonal kontrasepsiyon ve dışarıdan hormon tedavisi diğer formlarını kullanan hastalarda sık olarak görülmekteyse de altta yatan bir patolojinin olabileceği unutulmamalıdır. Benign uterin neoplazilere bağlı kanama başlıca servikal ve endometrial polipler, myomlar gibi, sıklıkla anovulatuvar kanama ile karıştırılır. Üreme sisteminin anormal kanama ile birlikte olan diğer patolojiler

arasında adenomyozis, serviks ve endometriumun malignansileri yer alır. Anormal menstruel sikluslar bazen tiroid hastalıklarının en erken belirtisi olabilmektedir(34).

Pıhtılaşma bozukluğu olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır, özellikle menstrüel öyküsü kısa ve tam olarak tamamlanmamış adolesanlarda daha da önemlidir. Adolesanlarda anormal uterin kanamanın en sık nedeni anovulasyondur, fakat üçte biri kadarında pıhtılaşma bozukluğu bulunabilmektedir(35). Pıhtılaşma bozuklukları sıklıkla siklik ağır ve uzun kanama dönemleriyle birlikte. Aynı patern antikoagülan tedavi uygulanan kadınlarda da görülebilmektedir(36). Pıhtılaşma bozuklukları genellikle algılandığı gibi nadir değildir ve açıklanamayan menorajisi olan kadınların %10-20'sinde bulunabilmektedir(37,38,39).

Kullanılan birçok ilaç anormal kanamaya eğilim yaratmaktadır, bunlar arasında glukokortikoidler, tamoksifen ve antikoagülanlar yer alır(40). Diğer daha nadir görülen tanı olasılıkları arasında ciddi sistemik hastalıklar (böbrek veya karaciğer yetmezliği), genital travma ve yabancı cisimler yer alır.

2.4. Tanısal yaklaşım

Menstrüel öykü anovulatuvar kanamayı diğer sebeplerden ayırmada değerli yöntemdir. İntermenstrüel aralıklar, miktar, süre, anormal menslerin başlangıç zamanı, birlikte olduğu durumlar (cinsel ilişki, postpartum, ilaç sonrası, kilo kaybı veya alımı sonrası), birlikte olduğu semptomlar (premenstrüel molimina, dismenore, disparoni, galaktore, hirşutizm), altta yatan sistemik hastalıklar (böbrek, karaciğer, hematopoetik, tiroid) ve diğer tedaviler (hormonlar, antikoagülanlar) hakkında detaylı bilgi elde edilmesi önemlidir.

Fizik muayene ile görünür servikal ve vajinal lezyonlar ekarte edilmeli, uterus boyutu, konturları, kıvamı ve hassasiyeti değerlendirilmelidir.

Laboratuvar testleri yardımcıdır fakat her zaman gerekli değildir. Gebelik testi gebelik komplikasyonlarına bağlı meydana gelebilecek kanamayı ekarte edebilmektedir. Tam kan sayımı anemi ve trombositopeniyi ekarte eder, uzun ve ağır adet kanamaları olan kadınlarda yapılması gereklidir. Şüphe olduğunda siklusun luteal fazı olması gereken dönemde uygun zamanlanmış bir progesteron ölçümü ovulasyon veya anovulasyonu belirlemede son derece yardımcıdır; 3 ng/ml üzerindeki herhangi bir değer ovulasyonun yakın zamanda olduğunu güvenli bir şekilde gösterir(41). Buna karşın kanama dönemleri sık ve yetersiz dökümante

edildiğinde progesteron ölçümü için uygun zaman saptamak son derece zor olabilmektedir. Anovulatuvar kadınlarda serum tiroid–uyarıcı hormon(TSH) düzeyi hızlı bir şekilde birliktelik gösterebilen tiroid bozukluklarını ekarte eder. Adolesanlarda özellikle şüpheli kişisel veya aile öyküsü olanlarda ve tanımlanamayan menorajisi olanlarda pıhtılaşma bozukluğundan şüphe edilmeli ve pıhtılaşma için tarama testleri için yeterli endikasyondur. Von Willebrand faktörü için yapılan ristosetin kofaktör testi von Willebrand hastalığı için tek ve en iyi tarama testidir(42,43,44). Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri sadece bilinen veya hastalığın şüphe edildiği kişilerde istenmelidir.

Ofis aspirasyon biyopsisi endometrial hiperplazi ve kanseri ekarte edebilir. Yaşın 40 ve üzerinde olması endometrial hastalık için belirlenmiş bir risk faktörüdür ve anormal kanama olan kadınlarda sıkça belirtilen bir biyopsi endikasyonudur. Endometrial hiperplazi ve kanser yaşlı kadınlarda gençlerden daha sık olarak saptanmaktadır, fakat karşılanmamış östrojene maruziyet süresi daha kritik bir risk faktörüdür. Uzun süreli maruz kalma yaşlı kadınlarda gençlere göre daha olasıdır, fakat 30 yaş altındaki kadınlarda endometrial kanser gelişebilmektedir(45). Premenapozal kadınlarda adetler düzensiz olduğunda anormal endometrial histoloji olasılığı rölatif olarak yüksektir (%14) fakat sikluslar düzenli olduğunda çok düşüktür (%1'den az)(46). Anormal kanaması olan kadınlarda ve dışarıdan progestasyonel ilaçlara maruz kalmayan olgularda sekretuar endometrium yakın zamanda ovulasyon olduğunu güvenli bir şekilde gösterir ve anatomik bir sebep için daha ileri araştırmaya bizi sevk eder. Anormal kanaması olan ve 35 yaşından büyük bütün kadınlarda endometrial biyopsi alınmalıdır. Bu kadınlarda kanama hiperplaziler ve malignitenin ilk bulgusu olabilir. 35 yaşından küçük kadınlarda ise obesite, polikistik over hastalığı, ailede jinekolojik kanser öyküsü olanlarda biyopsi alınması yararlıdır. Endometrial biyopsi günümüzde pipelle kanülleriyle yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu şekilde yapılan biyopsilerin histerektomi materyali ile uyumunun %95-98 olduğunu göstermiştir. Pipelle, kolay, hasta için daha az acı veren bir yöntem olduğundan dilatasyon-küretaja tercih edilir.

Uterus görüntülemesi anovulatuvar kanamayı anatomik sebeplerden ayırmada yardımcı olur, myomlar ve endometrial polipler anatomik sebepler içinde en sık karşılaşılanlarıdır. Standart transvajinal ultrason değerlendirmesi uterin fibroidlerin boyut ve yerleşimi hakkında yeterli bilgi sağlar, böylece anormal kanama sebebi açıklanabilir veya diğer sebeplere bağlı kanamanın neden arttığı anlaşılabilir(48).

Endometrial kalınlık 5 mm altında olduğunda endometrial biyopsinin gereksiz olduğu düşünölmektedir, biyopsi klinik öyküde uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti varsa endometrial kalınlık normal (5-12 mm) olsa bile gerekir, ancak endometrial kalınlığın 12 mm üzerinde olduğunda klinik hastalık riski düşük olsa dahi biyopsi yapılmalıdır.

Sonohisterografi, transvajinal ultrasonografi sırasında çok çeşitli kataterler ile kaviteye salın verilmesi esasına dayanarak, kavite konturları net olarak görölebilir ve çok küçük intrauterin lezyonlar dahi saptanabilmektedir; sonohisterografinin sensitivite ve spesifitesi standart transvajinal ultrasonografiden daha yüksektir ve histeroskopiye neredeyse eşdeğerdır(49,50).

Semptomatik intrauterin hastalığın tanı ve tedavisinde altın standart yaklaşım histeroskopidir, fakat aynı zamanda en invaziv olan yöntemdir. Ofis ve ameliyathane koşullarında yapılabilir. Eş zamanlı olarak biyopsi almak veya polip, submüköz myom gibi lezyonları almak, adhezyonları açmak mümkündür. Şüpheli alanlardan biyopsi alınarak biyopsinin tanı değeri artırılır. Ayrıca uterin septum ve uterus anomalileri teşhis edilebilir(51,52,53).

2.5. Tedavi

Tedavi medikal veya cerrahi olabilir. Yaygın olan cerrahi tedavi ise histerektomidir. Anormal uterin kanama nedeniyle hastaneye başvuran hastaların %60 kadarı 5 yıl içinde histerektomi ile tedavi edilmiştir. Her ne kadar histerektomi efektif bir tedavi olsada, önemli postoperatif morbiditeyi de beraberinde getirebilir. Endometrial ablasyon daha az postoperatif morbidite ile seyreden alternatif bir cerrahi tekniktir. Ancak bu seçenek üreme fonksiyonlarının devamını isteyen hastalarda uygun seçenek değildir.

Cerrahi tedavi istemeyen, ailelerini tamamlamamış kadınlarda medikal tedavi tek seçenektir. Birçok farklı medikal tedavi seçeneği mevcut olup, hepsinin başarı değeri birbirinden farklıdır. İdeal olanı ucuz, en az yan etki ile başarılı, uzun dönem kullanımda hasta tarafından devam edilebilir özellikte olmalıdır. Günümüzde ideale yakın medikal rejimler olsada, hastaların çoğu cerrahiye çözüm olarak görmektedir. En basit rejim mens süresince uygulanandır. Hem normal menstürasyonda hem de menorajide menstrüel kan kaybının %90'ı ilk 3 gün boyunca olur(54,55). Tedaviyi bu günler sınırlı tutmak hem kullanılan ilaç miktarını azaltır,

hemde yan etkileri minimumda tutar. Sadece gereğinde kullanılacak şekilde bu tedavi seçeneği hastaya kendi tedavisinde bir kontrole izin verir. Bu tanıma uyan sadece 3 tedavi rejimi olup bunlar; prostaglandin sentetaz inhibitörleri, traneksamik asit ve etamsilatır(56).

Endometrium, siklusun herhangi bir döneminde kanayabilir. Bu nedenle, DUK tek endometrial form göstermediğinden, farklı hastalar farklı tedavilere cevap verirler. DUK tedavisinde hastanın yaşı, kanamanın şiddeti ve kanamanın ovulatuvar olup, olmaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Yine hastanın kilosu, hematokrit düzeyi, kanama süresi gibi faktörler de göz önüne alınarak tedavi seçimi ve süresi düzenlenir.

Ovulatuvar tipteki kanamalar, korpus luteum yetmezliği gibi nedenlerle oluşan leke şeklinde önemsiz kanamalar genellikle tedavi gerektirmez. Ancak hastayı rahatsız edecek boyutlarda ise tedavi gerekebilir.

Buna karşılık, anovulatuvar DUK klinikte bazen uzun bir dönemde az az kronik bir şekilde oluşurken, bazende hastayı anemiye hatta hemorajik şoka sokacak kadar şiddetli bir kanama ile karşımıza çıkar. Bu nedenle DUK tedavisinde akut kanamayı durdurmak ve kanamanın tekrarını engellemek esas hedeflerdir. DUK tedavisinde medikal ve cerrahi olmak üzere iki yaklaşım vardır.

1- Medikal:

a-Hormonal

- *Progestinler
- *Kombine oral kontraseptifler
- *Levonergestrel salan rahim içi araç (LNG-RIA)
- *Danazol
- *GnRH analogları
- *Gestrinon

b-Non-hormonal

- *Nonsteroid antiinflamatuvarlar
- *Antifibrinolitikler (Traneksamik asit)

2- Cerrahi:

a-Full küretaj

b-Endometrial ablasyon

c-Histerektomi

2.5.1. Medikal tedavi (hormonal)

2.5.1.1. Progestinler

2.5.1.1.1. Siklik progestinler

Progestinler güçlü antiöstrojenlerdir. 17b-hidroksisteroid dehidrogenaz ve sülfotransferaz enzim aktivitesini uyarırlar, bu enzimler birlikte östradiol östron sülfata (hızlı bir şekilde vücuttan atılır) dönüşümünde fonksiyon görürler(57). Ayrıca östrojen aktivitesini kendi reseptörlerini indüklemesini inhibe ederek antagonize ederler ve östrojen aracılı onkogenlerin transkripsiyonunu da baskırlar(58). Hepsi birlikte bu etkiler progestinlerin endometrium üzerindeki antimitotik ve büyümeyi sınırlayıcı etkilerini açıklar.

Progestinler günümüzde hala DUK tedavisinde en çok reçete edilen ilaçlardır. Progestinlerin siklusun 15-26ncı günleri arasında, geç luteal fazda, kullanımının çoğunlukla anovulatuvar olan DUKta düzenli, koordine endometrial dökülme sağlayacağı fikrine dayanmaktadır(59). Ancak azımsanmayacak oranda kadında düzenli, aşırı menstrüel kanama ovulasyonla birlikte olup bu hastalarda luteal fazda progesteron kullanımı tartışmalıdır(60). İlk ve en sık kullanılanı ise norethisterondur. İki tedavi protokolü vardır; kısa ve uzun. Kısa süreli kullanımda siklusun 16-25.günleri arası 5-10 mg norethisterone günde 3 defa şeklinde, uzun süreli kullanımda ise siklusun 5-25.günleri arası 5-10 mg günde 3 defa şeklindedir. Çalışmalar kısa süreli protokolün etkinliğinin düşük olduğunu göstermiş, bu nedenle uzun süreli protokol tercih edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda ortalama %36-50 oranında kanamayı azalttığı gösterilmiştir(61).

Toplamda 252 menorajisi olan hastanın değerlendirildiği 6 küçük randomize kontrollü çalışmada luteal faz oral progestin tedavisinin etkinliği danazol(3 çalışma)(62,63,64), mefenamik asit(1 çalışma)(67), traneksamik asit(1 çalışma)(65) ve danazol, mefenamik asit ve progesteron-salan intrauterin sistemle(1 çalışma)(66) karşılaştırılmıştır. Objektif olarak değerlendirilen menstrüel kan kaybına etkisi luteal faz progestinlerle en az etkili bulunmuştur.

Yan etkiler progestin tipi, dozu ve uygulama süresiyle ilişkili olup premenstruel sendrom benzeri durum; şişkinlik, ödem, göğüslerde hassasiyet, kilo artışı, bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk, depresif ruh hali, akne, hirsutismus, kolesterolde yükselme ve nadiren anaflaksidir. Uzun dönem kullanımda irregüler kanama ve lekelenme yapıtıği görülmüştür(65).

Luteal faz norethisteron yan etki sıklığı açısından mefenamik asit ve traneksamik asitle karşılaştırıldığında yan etki sıklıkları benzer bulunmuştur(62,64). Traneksamik asit kullanımı ile daha iyi hayat kalite ölçümleri tespit edilmiştir(65).

Oral norethisteron 5-26.günler arası rejim uygulanan hastalarda levonorgestrel içeren rahim içi sistem kullanan hastalara göre daha az ara kanama, göğüslerde dolgunluk izlensede hastaların çoğunun levonergestrel içeren rahim içi sistemi kabullendiği görülmüştür(68).

2.5.1.1.2. Uzun etkili progestagenler

Uzun etkili progestagen enjeksiyon/implantlar yaklaşık 100 ülkede kontrasepsiyon amaçlı kullanılmaktadır. İntramüsküler 150mg depo medroksiprogesteron asetat (MPA) her 12 haftada bir olmak üzere en yaygın kullanılan şeklidir. Uygulamadan sonraki ilk bir-iki ayda düzensiz kanamalara yol açabilir. %1-2 hastada ağır kanamalar izlensede genelde azalmış menstrüel kanama veya amenore kullanım süresince izlenir. Uygulama sonrası ilk 1 yılda hastaların %50'sinden fazlasında, 2 yılda %66'da amenore rapor edilmiştir. Ek olarak depo MPA'nın dismenoreyi azalttığı ve premenstrüel disforik bozukluk semptomlarını iyileştirdiği belirtilmiştir(69,70,71).

Randomize kontrollü çalışmalardaki yetersizliğe rağmen, 'Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists' anormal uterin kanaması olup kontrasepsiyon isteyen hastalarda uzun etkili progestagenleri ilk seçenek olarak önermişlerdir. Depo MPA 1984 yılından bugüne İngiltere'de mevcut olsada, kadınların %1'inden azı kontrasepsiyon amaçlı tercih etmişler ve ilk 1 yılda %20-50'si kullanımı bırakmıştır(69,72). Menstrüel düzensizlik, kilo artışı, göğüslerde dolgunluk ve depresyon en sık ilacı bırakma nedenleridir. Menstrüel düzensizlik, ilk 1 yılda ilacı bırakan hastaların ¼'ünde izlenir(73). Hastaların %70'inde ilk yıl içinde 2 kg'a kadar kilo artışı izlenmiş olup, bu artış su tutulumundan çok yağ depolanmasına bağlanmıştır. Genç kadınlarda vajinal kuruluk ve azalmış libido sık rapor edilmiştir.

Yine 5 yıldan uzun depo MPA kullananlarda kemik mineral dansitesinde azalma ve lipid profilindeki bozukluklar izlenebilir(74).

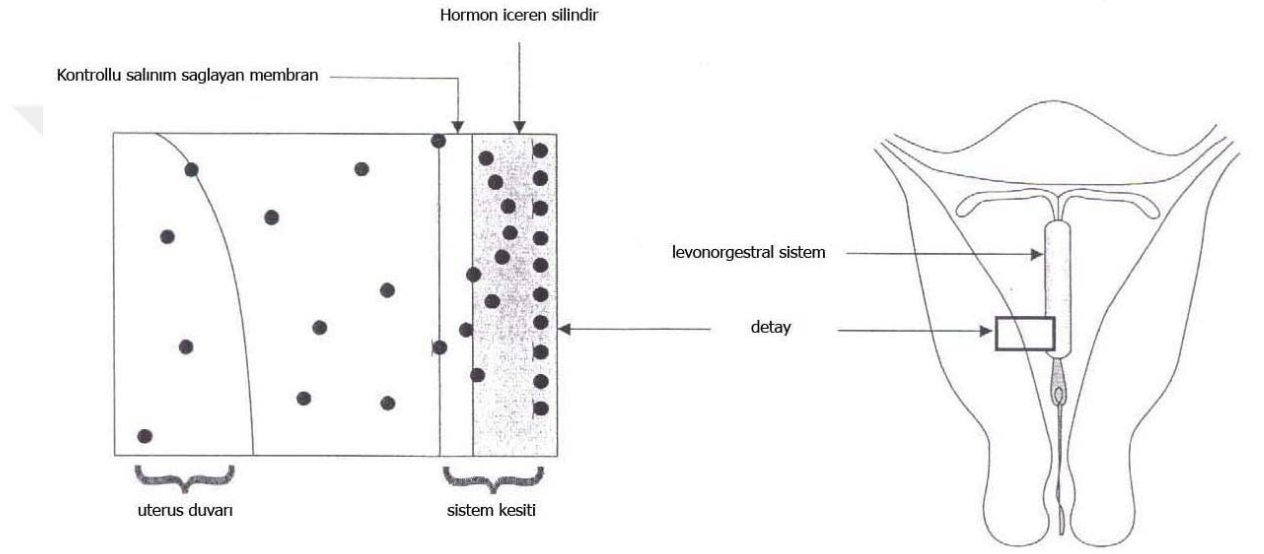
Uzun etkili progestagen salımlı implantlar menoraji üzerine aynı yan etkilerle depo MPA ile benzer etkiler gösterir(75).

2.5.1.1.3. Progestin salgılayan intrauterin sistemler

Pazardaki ilk progestin salgılayan rahim içi sistem, günde 65 mikrogram Progesteron salınım hızıyla 38mg progesteron içeren bir ilaç olan Progestasert olmuştur. *Progestasert*®, 1976'da A.B.D İlaç ve Gıda Dairesi'nin (FDA) onayını aldı. Progestasert'in pazarlanması 2001 yılında bitmiştir ve artık kullanılmamaktadır. Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-RIA) *Mirena*® 1990'da üretildiği ülke Finlandiya'da ve 2000'de Amerika'da FDA tarafından onaylandı. Leiras OY (Turku Finlandiya) tarafından üretilmekte ve 88 ülkede kontraseptif kullanımı için ve bazı ülkelerde de menoraji tedavisinde, progestin komponenti olarak da postmenopozal hormon replasman tedavisinde kullanılmaktadır(76).

LNG-RIA son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biridir. Başlangıçta sadece kontrasepsiyon için önerilmesine rağmen çeşitli klinik durumlarda geniş ve başarılı kullanım alanı bulmuştur. LNG-RIA güvenli, etkili, uzun süreli bir kontraseptif araçtır. Ek olarak normal periyodlu ve menorajili kadınlarda menstrüel kan kaybı miktarını azaltır. Adenomyozis ve endometriyozis gibi benign jinekolojik hastalıkların tedavisinde ve kombine hormon replasman tedavisinde progestin komponenti olarak kullanılabilir. Kontraseptif amaçla kullanılan birçok hormonal yöntemin etki yolu ovulasyon inhibisyonudur. Preparatlardaki aktif maddeler, steroidler veya diğer hormonlar organizmadaki hedef dokulara sistemik dolaşım yoluyla ulaşırlar. Bu yüzden oral kontraseptiflerde, genellikle sabit ovulasyon baskılanmasına dayanan aylık enjeksiyonlar ve implantlarda steroidler hedef dokulara etkili olabilecek miktarlarda verilmelidir. Steroidal yan etkiler, vücuttaki her yerde görülebilir. Bu etkilerin bazıları istenmemekte ve kullanıcılara problem yaratmaktadır. Bu problemlerin çoğu zararsızdır, fakat halen yöntem kullanımının terk edilmesine yol açabilmektedir. LNG-RIA geliştirildiğinde ovulasyonu inhibe edebilecek düzeydeki levonorgestrel miktarının kontraseptif etkinlik için gerekli olmadığı gözlenmiştir. Çok düşük bir dozla bu mümkündür, çünkü steroid doğrudan hedef dokulara, endometriyum ve

servikal kanal mukozasına salınır. Sistemik dolaşıma karışan küçük miktarlar, over fonksiyonunu etkilememeli ve minimum steroidal yan etkilere neden olmalıdır. Uterus boşluğuna salınan günlük düşük doz, sadece endometriyumda yüksek ve sabit levonorgestrel konsantrasyonlarına yol açar. Bu dokulardaki sabit konsantrasyonlar sistemik etkili yöntemlerle elde edilenden çok daha yüksektir. Bununla birlikte, endometriyum üzerindeki bu güçlü lokal etkinin kullanıcılar için bir çok sağlık yararı sağlaması beklenmiyordu. Etkisi (örn. Endometriyum supresyonu) 5 yıl boyunca korunmaktadır.(76,77,78) LNG-RIA'nın etki mekanizması şekil 1'de gösterilmiştir.

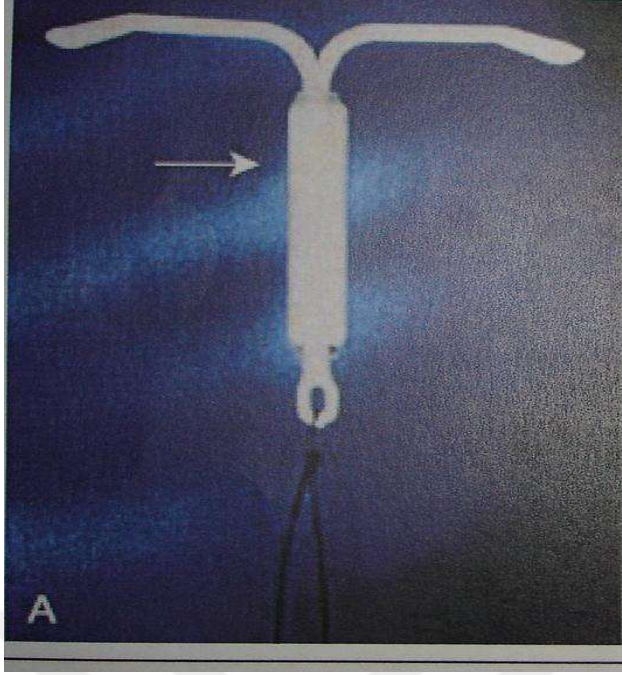


Levonorgestral içeren rahim içi aracın etki mekanizması (Schering OY, Turku, Finland)

Şekil 1:LNG-RIA etki mekanizması

2.5.1.1.3.1. Araç

LNG-RIA, dikey bir sap etrafında steroid rezervuarlı basit bir plastik T şeklinde baryum sülfat içeren bir araçtır. Bu rezervuar, polidimetilsiloksan elastomerle karıştırılan 52mg levonorgestrel'den yapılan bir koldan oluşmaktadır. Bu kol dikey sapı çevreler ve 24 saatte 20 mikrogram uterus içi salınımı düzenleyen bir zarla örtülüdür. Salınım hızı 5 yılda yavaşça yaklaşık 15 mikrogram ve 7 yılda yaklaşık 12 mikrogram'a düşer. LNG-RIA'nın görünümü resim 1'de gösterilmiştir.



Resim 1: LNG-RIA görünümü

2.5.1.1.3.2. LNG-RIA yerleştirilmesi

En uygun yerleştirme zamanı, siklusun ilk 10 günü esnasındadır. Pratikte yerleştirme, menstrüel kanama başlangıcından itibaren 3-10 gün içinde yapılır, fakat kanamanın son gününden 5 gün sonra yapılamaz. LNG-RIA'nın yerleştirilmesi için eğitim şarttır. Çünkü diğer rahim içi araçlardan farklıdır. LNG-RIA'nın kendi yerleştiricisi vardır ve kullanımı pratik gerektirir. Bütün endometriyumu baskılamak için ve bütün endometriyal doku üzerine steroid verebilmek için aracın fundusa doğru bir şekilde yerleştirilmesi gerekir. Bu birçok terapötik endikasyon için gereklidir. Gerekliğinde paraservikal lokal anestezi ve servikal kanalın 5 mm'ye kadar genişletilmesi uygulanabilir. Vajinal veya oral misoprostol (yerleştirmeden 10-12 saat önce 200 mikrogram'lık tablet) paraservikal anestezi ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Araç, servikal kanaldan geçiş sırasında yerleştirme tüpü içindedir. Tüpün ucu servikal kanalın internal osunu geçtikten sonra aracın yan kolları ayrılır. Kolların açılmaya başlaması 15-30 saniye alır ve sonra araç yavaşça fundusa doğru pozisyon sağlanır. Bu yolla yerleştirme güvenlidir ve sonradan sonografi yapılmasına gerek yoktur. LNG-RIA'nın ultrason ile fark edilmesi eğitim ister çünkü rezervuar sonografik olarak neredeyse görünmezdir ve sadece gölgesi görülebilir. Yerleştirmeye ilgili pelvik enfeksiyonlar, yerleştirmeden önceki servikal

enfeksiyonları tedavi ederek ve aseptik yerleştirme teknikleri kullanarak önlenabilir. Yan kollar uterus boşluğunda çok yüksekte ayrılırsa açılmazlar ve aracı ileri itmek miyometriyuma penetrasyona yol açabilir. Sonraki birkaç ayda uterus kontraksiyonları aracı miyometriyum veya periton boşluğuna doğru itebilir. Sonuç olarak levonorgestrel uterus boşluğuna doğru salınımı yetersiz kalır. Bu da, kontraseptif etkinlik ve diğer istenilen etkilerde azalmaya yol açar. Hatta yerleştirme sonrası menorajiye ve daha sonra ektopik gebeliğe neden olabilir(77,78).

LNG-RIA'nın serviks, endometrium ve overe olan biyolojik etkileri; servikte uygulanmayı takiben servikal mukusun daha visköz hale geldiği sperm penetrasyonunun azalmasıdır. Lahtenmaki ve ark. servikal smear taramasında bakırlı RIA kullanıcıları ile LNG-RIA kullanıcıları arasında anormal smear sıklığı açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir(79).

Uterusta lokal levonorgestrel salınımı endometriyumda hızlı ve dramatik değişikliklere neden olur. Morfolojik özellikler stromanın yüksek oranda desidualizasyonu ile birlikte lökosit infiltrasyonu, atrofik glandüler ve yüzey epiteli ve damarlanmada değişikliklerdir. Epitelyal glandların sekretuar aktiviteleri kaybolur ve endometriyumun proliferatif aktiviteleri inhibe olur. Bu endometriyumun fonksiyonel tabakasında incelme ile sonuçlanır. LNG-RIA'nın takılmasından sonraki ilk aylarda sekretuar görünümde olan endometriyum desidualize olmuş stromanın arasında hala görülsede LNG-RIA takılmasından bir ay sonra siklik aktivitede belirgin bozulma olur(80,81,82). Kullanım uzadıkça morfolojik değişiklikler endometriyumda daha düzenli dağılım gösterirken hormonal olmayan RIA'larda morfolojik değişiklikler araçla temas eden lokal bölgelerde görülür. Endometriyumun morfolojik görünümü alet çıkarıldıktan sonraki 3ay içinde normale döner ve bu fertilitenin tamamen geri dönmesi ile beraberdir(83). Lökosit infiltratı endometriyumda rahim içi araç varlığının bir özelliğidir ve genelde beraberinde fokal nekroz alanları vardır. LNG-RIA takılması ile damarsal değişiklikler belirgindir. Bu değişiklikler uterin arterlerde kalınlaşma, spiral arteriol formasyonunda baskılanma ve büyük genişlemiş damarların bulunmasıdır. Bunlar direkt olarak kırılma kanaması ile bağlantılı olmasa da ekstraselüler matriksin azalması vasküler frajilitenin arttığını gösterir(84). Endometriyal mikropolipler uzun süreli LNG-RIA kullanımı sonucu özellikle en az 4 yıldan fazla kalmış ise görülür. Aracın takılması sırasında olmayan LNG-RIA'ya aylar boyunca maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan kanama problemleri patoloji (büyük intrauterin polipler) ile bağlantılıdır(85).

LNG-RIA genellikle over aktivitesini genellikle inhibe etmez ve ovulasyon devam eder. Amenore endometriyuma lokal etkilerden dolayı meydana gelir ve hipotalamo-hipofizer-over aksı inhibe olmaz(86).

2.5.1.1.3.3. Klinik kullanım

Kontrasepsiyon: LNG-RIA'nın kontraseptif etkinliği yüksektir. Avrupa çokmerkezli çalışmasında 5 yıl boyunca Danimarka, Hollanda ve İsveç'teki kliniklerde 1138 kadında hiç gebelik gözlenmediği bildirilmiştir(87). French ve ark. bir meta-analizde LNG-RIA kullananlarda gebelik oranlarının Nova-T, Copper T 220C ve Copper 200 kullananlara göre belirgin olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir. LNG-RIA'nın kontraseptif etkisinde tek bir mekanizma sorumlu değildir. Ovulasyon inhibisyonunun önemli olmadığı düşünülmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada ilk bir yıllık kullanım sürecinde %55 kadında ovuluar siklus bildirilmiştir(88,89). İlginç ve önemli bir nokta gebeliğin önlenmesindeki başarısızlık oranları, LNG-RIA kullanan her yaş grubundaki kadında düşüktür. Sterilizasyon dahil bütün diğer kontraseptif yöntemler, genç kadınlarda daha yüksek başarısızlık oranlarına sahiptir. Avrupa çokmerkezli çalışmasında önemli bir bulgu, düşük ektopik gebelik oranlarıdır ve 5000 kadında yılda bir vaka, yüz kadında 0.2 olarak bildirilmiştir. Tek bir gebelik bile gözlenmeyen birçok çalışma vardır. Population Council çalışmasında, Svin ve ark. 7 yıl boyunca 3371 kadın yılında hiç ektopik gebelik rapor etmemişlerdir(90). Etki mekanizması olarak implantasyonun önlenmesi ektopik gebelik görülmemesini açıklamamaktadır, çünkü bu olsaydı 12.000 kadın yılında yaklaşık 36-60 ektopik gebelik gözlenmeliydi. Bu nedenle kontraseptif etki, fertilizasyonun engellenmesi şeklindedir. Croxatto ve ark. LNG-RIA'nın fertilizasyonu engellemesinde uterus dışı bir mekanizmanın olması gerektiğini belirtmektedir(91). Levonorgestrelin uterus içi salınımı hedef dokularda, endometriyum ve servikal kanal mukozasında güçlü bir lokal etkiye sahiptir. Endometriyumda, baskılanma ve antiproliferatif etki görülür ve servikal mukus kalınlaşır, geçirgenliğini kaybeder. Proliferatif ve sekretuar endometriyum oldukça aktif bileşikler üretir (ör: prostaglandinler, östrojen ve östrojen/progesteron kaynaklı büyüme faktörleri ve diğer biyoaktif peptidler). Endometriyum baskılandığında bu bileşiklerin üretimi durur. Diğer yandan, progesterin insülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 1 gibi (IGFBP-1) proteinlerin sentezini uyarır. İnsülin benzeri

büyüme faktörlerinin (IGF1 ve IGF2) endometriyumda steroid hormon etkilerini organize ettiklerine inanılmaktadır. Postmenopozal östrojen replasman tedavisi sırasında endometriyumun korunması veya kontrasepsiyon amaçlı LNG-RIA kullanan kadınların desidualize endometriyumlarında IGFBP-1 için güçlü sitoplazmik boyanma fark edilmiştir. Bu bulgular IGF-1 etkisinin IGFBP-1 tarafından baskılanmasının, LNG-RIA'nın endometriyumdaki progestin ve anti-östrojenik etkilerinin moleküler mekanizmalarından biri olabileceğini göstermektedir(92).

Menoraji: LNG-RIA menoraji tedavisinde etkin olarak kullanılır. Anderson ve Rybo, menstrüel kan kaybının LNG-RIA uygulanmasından 3 ay sonra %86 ve 1 yıl sonra %97 oranında azaldığını kanıtladılar(93). Uygulama sonrası ilk 3 aylık dönemde, endometriyum laktasyonel amenoredekine benzer ince, inaktif epitele dönüşür fakat stromada yoğun bir desidualizasyon vardır. Endometriyal kalınlık, luteal fazda ilk üç ayda 11 mm'den 4.5 mm'ye düşer ve bu sınırdaki kalır. Endometriyum supresyonu, uygulama sonrası sikluslarda menstrüel kanama miktarı ve kanama günlerinde %75'ten daha fazla bir azalmaya neden olmaktadır. Yapılan ilk randomize çalışmada, ilk yılda kadınların %90'ı menstrüel kanama miktarında ve %30'u dismenore semptomlarında azalma bildirmişlerdir(94). Son 90 günde hiç kanamanın olmaması olarak tanımlanan amenore, ilk yılın sonunda kadınların %20-35'inde görülmektedir(95,96). Son 90 günde birkaç tek gün kanama olarak tanımlanan oligomenore ise daha az rapor edilmektedir. Endometriyumun, salınan progestin tarafından tümüyle aynı şekilde etkilendiğinden emin olmak için, doğru fundal pozisyon gereklidir. Doğru fundal pozisyon aynı zamanda, endometriyumdaki kuvvetli bioaktif ajanların üretimini durmasından kaynaklanan terapötik ve nonkontraseptif etkilerden yararlanma ve ekspulsiyonun engellenmesi açısından önemlidir. Birkaç yıldır amenoreik olan kadınlarda dahi aracın çıkartılmasından sonra bir ay içinde normal menstrüasyona dönülür. Kadına bilgi verilerek kanama olmamasının sağlık yararları olduğu ve yaşam kalitesini artırdığı anlatılırsa, amenore nedenli çıkartmalar gereksiz olacaktır. Kadınlara LNG-RIA'nın kontraseptif etkisinin tamamen geri dönüşlü olduğu ve fertilitenin sistem çıkartıldıktan sonra hemen geri döneceği öğretilmelidir.

Hormon Replasman Tedavisi: Östrojen replasman tedavisi kullanan kadınları endometriyal hiperplazi ve neoplaziye karşı korumak amacıyla progestinlerin kullanılması gereklidir(97). HRT'de progestinlerin rahim içine uygulanması 10 yıllık

bir zaman periyodunca araştırılmıştır. Varila ve ark. östrojen replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda intrauterin levonorgestrel uygulamasının kullanımın 6. ayında endometrial hiperplaziye karşı tam koruma sağladığını ve endometrium supresyonunun 5 yıla kadar sürdüğünü bildirmişlerdir(98).

Tamoksifen Tedavisi: Otörler LNG-RIA'nın tamoksifenin endometriyum üzerindeki etkilerine karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte bu endikasyonda rutin kullanımı için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endometriyozis: Semptomatik endometriyozisin tedavisinde LNG-RIA'nın etkili olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. Amenore ve hipomenoreye yol açarak menstrüel ağrıyı azaltmaktadır(99).

Adenomyozis: Endometriyal dokunun miyometriyumda bulunması ile karakterizedir. Prospektif bir çalışmada LNG-RIA'nın bu durumun tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. 1 yıllık takip sonucunda kadınların %92'de semptomatik düzelmeye görülmüştür. Semptomlardaki düzelmeye hemoglobin ve ferritin konsantrasyonlarında belirgin artışlarla birlikte(100). Son yıllardaki bir vaka raporunda büyük adenomyozisli uterusda LNG-RIA kullanımıyla uterus boyutlarında belirgin azalma bildirilmiştir(101).

Uterin Myomlar: Uterin myomlarla ilgili en sık semptomlar pelvik ağrı ve menorajdır. Myomu olan kadınların %40'da menstrüel kan kaybı 200ml'den fazladır. Bunların sadece %10'da menstrüel kan kaybı 80-100ml arasındadır. Uzun süreli çalışmalar göstermiştir ki hem LNG-RIA hem de diğer sentetik progestinler (ör: depo MPA) menstrüel kan kaybını azalması gibi yararlı etkiler sağlayabilirler(102,103). Bu iki ajanın endometriyal supresyon mekanizması farklıdır. Depo MPA yüksek sistemik progesteron düzeyleri ile ovaryan supresyona yol açar. LNG-RIA başlıca lokal olarak endometriyal proliferasyonu baskılar. Bu epidermal büyüme faktörü yada trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi lokal olarak üretilen faktörlerin salgılanmasının azaltılması yoluyla olabilir. Bu büyüme faktörleri uterin myomların patogenezinde sorumlu olabilir(104). LNG-RIA'nın küçük serilerde ve birkaç vaka raporunda myom boyutlarında küçülme sağladığı bildirilmiştir(105). Myomlar tarafından uterin kavitenin distorsiyone olması LNG-RIA'nın pozisyonunu ve bu nedenle etkinliğini değiştirebilir. Uterin myomlar özellikle uterin kaviteyi distorsiyone ettiklerinde LNG-RIA kullanımı için göreceli kontrendikasyon oluşturabilirler.

2.5.1.2. Kombine oral kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler, menstrüel kanama miktarını azaltıcı etkiye sahiptir ancak menoraji tedavisinde kullanımı sık değildir. Kontrasepsiyon için kullanan kadınlarda kanamayı azalttığına görülmesi üzerine menoraji tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır(106). Siklik alındığında ovulasyonu inhibe eder ve inaktif endometriuma neden olurlar. Eksojen hormonların etkisinde kalan endometrium ovulasyon olmayınca daha az proliferer olur ve böylece adet kanaması azalır. Bunun yanında endometrial prostaglandin azalması ve endometrial fibrinoliz üzerine de etkilidir. Menoraji tedavisinde kullanılanlar genelde yüksek doz östradiol içeren preparatlarıdır (50µg etinil estradiol, 0,15 mg mestranol)(107).

30µg etinil estradiol içeren kombine oral kontraseptifin etkinliğini değerlendiren bir çalışma tedavi öncesine göre menstrüel kan kaybında %43 azalma izlenmiş olup mefenamik asit, düşük doz danazol ve naproksen grubuyla fark izlenmemiştir(108).

Tedavinin etkinliğinin açık olmasına rağmen, menorajisi olan ileri yaş kadınlardaki tromboemboli korkusu tedavideki popülarite kaybının ana nedenidir. Sigara ve daha önceki tromboemboli öyküsü yokluğunda, sadece ileri yaş tek başına kombine oral kontraseptif kullanımı için kesin kontrendikasyon değildir(109). Menstrüel kanamayı ortalama %45-85 oranında azaltır. Ayrıca dismenore ve premenstrüel semptomları da geriletir, bu nedenle hasta memnuniyeti de yüksektir. Menorajisi olan ve kontrasepsiyon da isteyen hastalarda birinci seçenek olabilir. Yan etkileri; kusma, baş ağrısı, göğüslerde hassasiyet, lekelenme, kilo artışı, ödem, libido azalması, depresyon, deri reaksiyonları, kontakt lens kullananlarda rahatsızlık, fotosensitivite ve kloasma'dır. Daha ciddi olanlar ise; tromboz, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hatta hepatik tümör olabilir. Yan etki sıklığı %30-40'dır(110).

2.5.1.3. Danazol

17a-etiniltestosteron'un isoksazol türevidir. Midsiklustaki folikül stimulan hormon ve luteinize hormon artışını süprese eder ve premenapozal kadınların basal gonadotropin seviyelerini değiştirmeden ovulasyonu inhibe eder(111). Danazol

ayrıca corpus luteumda steroidogenezi inhibe ederek hipoöstrojenik ve hiperandrojenik çevre oluşturarak endometrial supresyona neden olur(112).

Randomize kontrollü çalışmalar göstermiştir ki, disfonksiyonel uterin kanamalarda 50-400 mg/gün arasında değişen dozlardaki kullanımla menstrüel kan kaybında %22-99 arasında etkin azalma izlenmiştir. Menstrüel kan kaybındaki azalma uygulanan doz ve süreye bağlı olup, uygulamanın 2. ve 3. siklusunda ilk siklusa göre daha etkindir. Günlük 200 mg'lık uygulama etkinlik, yan etki ve siklus kontrolü açısından en çok kabul gören uygulamadır. Düşük dozlar düzensiz kanamalar ve etkinliğinin azalmasıyla ilişkiliyken, yüksek dozlar (400mg/gün) amenore ve tolere edilmez yan etkilerle ilişkilidir(62,64,66,113).

Danazolun etkinliğini plasebo ve diğer medikal tedavi seçenekleri karşılaştıran 9 randomize kontrollü çalışmada plaseboya göre anlamlı olarak etkin, diğer medikal tedavi seçeneklerinden de (progestinler, nonsteroidantiinflamatuvar ilaçlar ve kombine oral kontraseptifler) daha etkin olduğu gösterilmişse de yan etkilerin fazlalığına dikkat çekilmiştir(114).

Yan etkiler yarattığı hipoöstrojenik çevre ve androjenik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bunlar kas krampları, kilo artışı, sıvı retansiyonu, yorgunluk, göğüslerde küçülme, akne, ciltte yağlanma, kıllanma artışı, atrofik vaginit, sıcak basması, libido kaybı, emosyonel labilite, ses kalınlaşması, hirsutismus, kolesterol artışı, insülin resistansı ve yüksek dozlarda klitoral hipertrofidir. Bu ciddi yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanıma uygun değildir. Ancak tedaviye yanıt alınamayan vakalarda kısa süre için kullanılabilir.

2.5.1.4. Gonadotropin-releasing hormon analogları

GnRH analogları hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanan kompetitif agonistlerdir. Analogların uzun dönemde etkisi hipogonadotropik durum oluşturacak şekilde GnRH salgılayan hücrelerde desensitizasyondur. Kaçınılmaz sonuç endometrial atrofi ve amenoreye yol açacak şiddetli hipoöstrojenizmdir.

Intranasal Buserelin etkinliğinin değerlendirildiği Shaw ve Fraser'ın çalışmasında 3 aylık tedavi sonrasında menstrüel kan kaybında anlamlı azalma olduğu gösterilmiş ancak tedavinin sonlandırılmasından sonraki kan kaybı tedavi öncesindeki düzeydedir(115). Shaw ve Dukitt'in 6 hastadaki çalışmasında 3 ay boyunca 4 haftada bir subcutan Goserelin 3.6 mg uygulanmış, ikinci siklusla birlikte

5 hasta amenoreik ve son hastada 2 ml menstrüel kan kaybı izlenmiştir. Ancak tedavi kesildikten 7-10 hafta sonra, kayıp tekrar tedavi öncesi değerlere ulaşmıştır(116). Yan etkileri; hipoöstrojenemiye bağlı vaginal kuruluk, dispareni, libido azalması ve kemik dansitesinde azalmadır (6 ay kullanım sonunda %5). Bu yan etkiler ilaçla birlikte östrojen, progesteron veya tibolon verilerek azaltılabilir.

GnRH analogları menstrüel kan kaybını azaltmadaki etkileri danazol ve gestrinona benzerdir. Ancak yan etkiler ve pahalı olması nedeniyle cerrahi veya doğal menapozu bekleyen hastalar dışında birinci seçenek olmamalıdır.

2.5.1.5. Gestrinone

Gestrinon sentetik 19 nortestosteron derivesi olup disfonksiyonel uterin kanamalarındaki etkisi Danazol'le aynıdır. Gonadotropin sekresyonunun baskılayarak ovulasyonu inhibe eder. Amenore ve endometrial atrofi oluşturur.

Anormal uterin kanamadaki etkinliği değerlendiren tek-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 19 hastaya haftada 2 kez 2,5 mg 5 siklus boyunca kullanılmış ve hastaların %79'unda kan kaybında belirgin azalma izlenmişken plasebo grubunda menstrüel kan kaybına etki sağlamamıştır(117). İngiltere'de yalnızca endometriosis tedavisi için lisans almıştır. Yan etkileri danazol'e benzer olup akne, sıvı retansiyonu, hirsutismus, ses kalınlaşması, libido azalması ve göğüslerde küçülmedir.

Danazol ile birlikte hiçbir zaman DUK tedavisinde ilk seçenek değildir.

2.5.2. Medikal tedavi (non-hormonal)

2.5.2.1. Nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAIDs)

NSAIDs son 2 dekattır yaygın olarak anormal uterin kanama tedavisinde kullanılmaktadır. NSAIDs arşidonik asitin endoperoksidazlara (prostaglandinler ve lökotrienler) dönüşümünden sorumlu siklooksijenaz (COX) enzim sistemini inhibe ederler. Bazı NSAIDs (mefenamik asit, meklofenamik asit) vazodilatatör prostaglandin E2 reseptörlerine bağlanarak etki gösterdiğine inanılıyor(118).

Mefenamik asit, naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, meklofenamik asit, diklofenak, indometazin ve aspirin (asetilsalisilik asit) anormal uterin kanama tedavisinde kullanılan nonsteroid antiinflamatuvarlardır. Mefenamik asit aralarından

en sık reçete edilen preparattır. Bireysel yanıtlardaki idiosenkrotik varyasyonlara rağmen, klinik etkinlik açısından NSAIDs arasında farklılık olmadığı varsayılmaktadır. NSAIDs'ın anormal uterin kanaması olan hastaların %75'inde menstrüel kan kaybını %20-50 azalttığı gösterilmiştir(119). Bu yanıt tedavi öncesi kayıpla orantılı olarak %80'lere kadar çıkabilir. Mefenamik asitle tedavi adenomyozis, rahim içi araç ve koagülapatilerle ilişkili menorajilerde efektiftir(108,120). NSAIDs ile etamsilat, oral luteal faz progesteron ve oral kontraseptiflerle etkinliğini karşılaştıran küçük çalışmalarda menstrüel kan kaybını azaltmada anlamlı olarak farklılık izlenmemiştir(66,67).

NSAIDs hem hasta uyumu hemde yan etkileri en aza indirmek için sadece menstrüel faz boyunca kullanılmalıdır. Aneljezik özellikleri eşzamanlı dismenore ve menstrüel migrende de etkindir.

NSAIDs yan etkilerinin sıklık ve şiddeti, doz ve ilaç tipine göre farklılık gösterir. Abdominal huzursuzluk, bulantı, diare, gastrointestinal kanama ve ülserasyonlar izlenebilir. Yine baş ağrısı, baş dönmesi, döküntüler, hipersensitivite reaksiyonları ve nadiren hemolitik anemi ve trombositopeni gibi hematolojik problemler rapor edilmiştir. Menoraji için tedavi edilen hastalarda %10-59 oranında yan etkiler izlenir. Ciddi yan etki insidansı açısından mefenamik asit ve naproksen arasında anlamlı fark olmasada, gastrointestinal yan etkiler mefenamik asitte daha azdır(121).

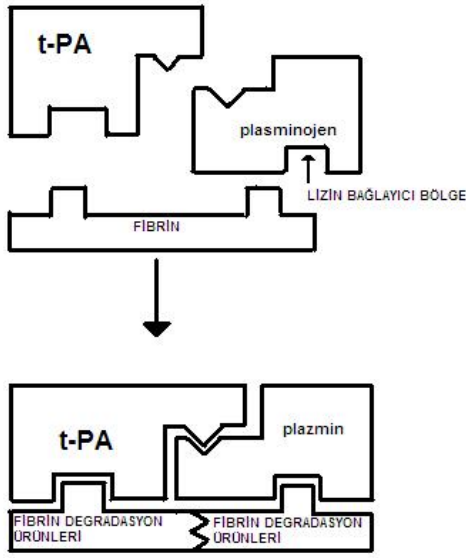
2.5.2.2. Traneksamik asit

Traneksamik asit (*Transamin®*, *Cycklokapron®*, *Exacyl®*, *Cyclo-f®*) antifibrinolitik etkinliğini plazminojen üzerindeki lizin bağlayan bölgeleri reversibl bloke ederek fibrin degradasyonunu önleyen sentetik lizin türevidir.

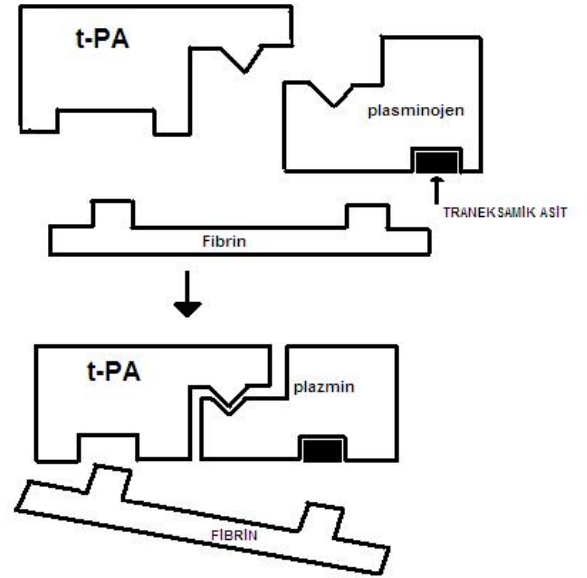
Damar hasarı olan bölgede, koagülasyon yolağının ürettiği trombin, fibrin monomerleri oluşturmak üzere plazmada çözünür fibrinojenden küçük peptitleri ayırır. Bu non-kovolen bağlarla tutunan fibrin monomerleri form çözünmez fibrinlere polimerize olurlar. Trombin tarafından aktive edilen faktör 13 fibrin molekülleri arasında kovalen bağlar oluşumunu katalize ederek pıhtı formasyonunu oluşturur. Bu çözünmeyen fibrin agregatları, trombosit agregatlarıyla hasarlı damar lümenini tıkayarak kanamayı önler(122).

Fibrin depolanması fibrinolitik sistemde aktive ederek hasarlı damarda açık lümen olacak şekilde yapılanmasına yardım eder(123). Fibrinoliz, plazminojen aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir. Plazminojenin plazmine dönüşümü endotel hücrelerinden salınan doku plasminojen aktivatörleri (t-PA) ile gerçekleşir. Fibrinojenin fibrine dönüşümüyle, plazminojenin lizin bağlama bölgelerine bağlandığı lizin rezidüleri oluşur; plazminojen plazmine dönüşür. Plazmin fibrini önce büyük X ve Y fragmanlarına, sonrasında daha da küçük fragmanlara parçalar. Traneksamik asit etki mekanizması şekil 2’te gösterilmiştir.

Fibrinojen'in aktivasyonu



Fibrinoliz'in inhibisyonu



Şekil 2: Traneksamik asit etki mekanizması

Aşırı fibrinoliz fibrinolizi yavaşlatan PAI-1 gibi plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAIs) ve plazmada bulunan hızlı şekilde plazmini inaktive eden a2-antiplazmin gibi plazmin inhibitörleriyle önlenir. Pıhtı formasyonu oluşmasındaki defektler veya fibrinin hızlı ve aşırı yıkımı, şiddetli ve tekrarlayan kanamalara yol açar. Bu istenmeyen aşırı fibrin yıkımı fibrin yapısını stabilize eden antifibrinolitik ilaçlarla önlenabilir. Traneksamik asit [4-(aminometil)sikloheksankarboksilik asit] ve ε-aminokaproik asit (EACA; 6-aminoheksanoik asit) insanda antifibrinolitik aktivitesi olan iki sentetik amino asit lizin türevidir. Traneksamik asidin trans-izomer

formunun aktivitesi 1964 tarihinde tanımlanmış, o tarihten buyana çeşitli klinik durumlarda kullanılmaktadır(124).

2.5.2.2.1. Farmakodinamik özellikler

Traneksamik asitin antifibrinolitik etkisi ilacın plazminojenle yaptığı geri dönüşümlü kompleks yapı sonucunda olur. İnsan plazminojeninin içerdiği lizin bağlayıcı bölgeler sadece sentetik antifibrinolitik aminoasit türevleri için değil, a2-antiplazmin ve fibrin içinde önemli etkileşim bölgeleridir(125). Lizin bağlanma bölgelerinden biri traneksamik asit için yüksek affinitesi varken, diğerlerinin düşük affinitesi vardır. Traneksamik asit ayrıca plazminojen ve plasmin ağır zincirinin fibrin monomerlerinin lizin rezidüleriyle etkileşimini plazminojen üzerindeki yüksek affiniteli lizin bağlayıcı bölgelere bağlanmasıyla hemen hemen tümüyle bloke eder(126). Bağlayıcı bölgelerin traneksamik asitle doygunluğa ulaşmasıyla, plazminojenin fibrin yüzeyine bağlanması engellenir. Bu süreç fibrinolizisi geciktirir, çünkü plazmin oluşmasına rağmen fibrinogen ve fibrin monomerlerine bağlanamaz.

Traneksamik asit ve EACA'nın bağlanma potenslerinin karşılaştırılmasında traneksamik asit daha potenttir. Traneksamik asit 4 kat daha fazla enterokinaza bağlı tripsinogen aktivasyonunu kompetitif ve tripsinin proteolitik aktivitesini non-kompetitif olarak inhibe eder. Yine zayıfta olsa trombini inhibe eder(127,128,129).

Traneksamik asitin farmakodinamik etkileri kullanılan endikasyona göre değişmektedir. Kardiyovasküler cerrahi operasyonlar, menorajili kadınlar, artroplasti, karaciğer transplantasyonu ve subaraknoid kanamalı hastalarda traneksamik asit kullanımıyla, kullanılmayanlara göre serum D-dimerde daha fazla azalma izlenirken, koagülasyon parametrelerinde değişiklik (trombosit sayısı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı v.s.) izlenmemiştir(130).

2.5.2.2.2. Farmakokinetik özellikler

Menorajisi olan kadınlardaki oral traneksamik asitle ilgili farmakokinetik bilgi kısıtlıdır. Farmakokinetik çalışmaların bir çoğu intravenöz uygulama ile ilişkilidir(131). Oral uygulama ile ilgili çalışmalarında çoğu erkek gönüllülerdir. Sağlıklı 10 aç erkek gönüllülerde tek doz 2 gr oral uygulamayı takiben ortalama maksimum plasma konsantrasyonu(C max) 14.4 mg/l ve bu konsantrasyona ulaşmak

için geçen süre(t max) 2.8 saattir. 0-6 saat arası konsatrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (AUC 6h) 59.5 mg.h/l'dir. Besinlerle birlikte uygulanan aynı doz sonrası benzer C max (14.8 mg/dl), t max (2.9 saat) ve AUC 6h (61.3mg.h/l) değerleri izlenmiştir. Besinlerle (%34.9) ve besinler olmadan (%33.4) alındıktan sonra benzer biyoyararlanımlar bildirilmiştir(132). Teropatik plazma konsantrasyonlarında (5-10 mg/l) traneksamik asit plazma proteinlerine az (%3) bağlanır ki tamama yakınının plazminojene bağlandığını gösterir.

Traneksamik asitin atılımı böbrekler tarafından gerçekleşir; yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. 1 gr intravenöz uygulamayı takiben, ilaç atılımını 3 kademeli aşama takip eder; 24 saat sonra ilacın %93'ünden fazlası değişmeden, 48 saat sonra %95'inden fazlası idrarla değişmeden atılır. Sağlıklı erişkinlerde 250 veya 500 mg oral uygulamayı takiben %40-70'ı 24 saatte değişmeden atılır. Traneksamik asitle ilgili bilinen ilaç etkileşimi yoktur(132).

2.5.2.2.3. Tolerans

Oral traneksamik asit çoğu hastalar tarafından iyi tolere edilir. En sık rapor edilen yan etki gastrointestinal yan etkilerdir. Preston çift-kör çalışmasında 2 siklus günde 4 kez 1 gr oral uygulamayı takiben bulantı, kusma, diare ve dispepsi %12 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada placebo ve tedavi grubu arasında yan etki sıklığı ve şiddeti açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Antifibrinolitiklerin tromboembolik hadiseleri (derin ven trombozu, pulmoner emboli, cerebral tromboz, akut renal kortikal nekroz vs.) arttırdığı kabul görsede, İskandinavda 1970 yılının başından buyana menoraji tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmakta olup tromboembolik hadise insidansında artış bildirilmemektedir(65,133,134).

Traneksamik asit için önerilen doz bölgesel değişiklikler göstermektedir. Menoraji tedavisi için Avrupada önerilen kanamanın başladığı günde oral 4 gr'ı aşmamak koşuluyla 3-4 kez 1-1.5 gr olacak şekilde uygulamadır. Ağır renal yetmezlik ve aktif tromboembolik hadise varlığında traneksamik asit kontrendikedir.

2.5.2.2.4. Jinekolojik endikasyon

İdiopatik menoraji: Oral traneksamik asit (2-4,5 gr/gün kanama kesilene kadar yaklaşık 4-7 gün boyunca) ile 2-3 siklustan fazla kullanım sonrasında menstrüel kan kaybında %34-59 arasındaki azalma sağlamaktadır. Bunu menstrüel siklus düzenini bozmadan yapmaktadır(65,68,147,148,151,152,153).

Rahim içi araçla ilişkili kanamalar: Oral traneksamik asit (4,5 gr/gün 5 gün boyunca) RIA ile ilişkili kanamalardaki etkinliğinin diklofenak sodyum ve plasebo ile karşılaştırıldığında, menstrüel kanamada traneksamik asitle %56 azalma varken, diklofenak sodyumla %24, plasebo ile %19 azalma izlenmiştir.

2.5.3. Cerrahi tedavi

2.5.3.1. Histerektomi

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 600.000 histerektomi yapılmakta olup reproduktif dönem kadınlarında uygulanan 2. en sık cerrahi prosedürdür(135). Histerektomilerin %6-10'u disfonksiyonel uterin kanama ön tanısıyla yapılmaktadır. Histerektomi menorajinin yüksek hasta memnuniyetiyle birlikte DUK için kesin tedavi seçeneği olsada, vajinal histerektomi için %24 abdominal histerektomi için %43 oranında perioperatif morbidite ile ilişkilidir. Morbidite postoperatif ateş ve enfeksiyonları, transfüzyon gerektiren kanamaları, gastrointestinal ve üriner sistem hasarları, kardiyopulmoner olaylar ve anestezi komplikasyonlarını içermektedir. Obstetrik ve jinekolojik kansellere bağlı histerektomiler dışındaki histerektomiler için mortalite 10000'de 6-10 oranındadır(136).

2.5.3.2. Endometrial ablasyon

Endometrial ablasyon disfonksiyonel uterin kanama tedavisinde popülaritesi artan özellikle tıbbi tedaviler istenmediğinde, başarısız olduğunda veya tolere edilmediğinde uygulanan diğer bir tedavidir. Endometrial ablasyon için bir çok yöntem geliştirilmiştir ve daha birçoğuda araştırma aşamasındadır. Tanımlanan ilk yöntem histeroskopik Nd:YAG (neodymium:yitrium-aluminium-garnet) lazer

fotovaporizasyonudur, günümüzden 20 yıl önce tanımlanmıştır(137). Bunun ardından maliyeti daha düşük elektrocerrahi aletlerinin kullanıldığı teknikler geliştirilmiştir (rezektoskopik halka, 'roller ball' gibi)(138). Randomize kontrollü birçok çalışmada histeroskopik elektrocerrahi endometrial ablasyon ağır menstrüel kanamanın bir cerrahi tedavi olarak histerektomi ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak histerektomide iyileşme zamanı ve operasyon süresi daha uzundur, komplikasyon riski ve maliyeti fazladır, fakat kalıcı bir çözüm sağlamaktadır, ayrıca ablasyon sonrası birçok kadında meydana gelen tekrar tedavi ihtiyacı maliyet farkını zaman için azaltmaktadır. Memnuniyet her iki prosedürde de yüksektir(139).



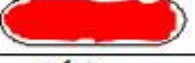
Yakın zamanda endometrial ablasyon için birkaç yeni teknik geliştirilmiştir; birçoğu histeroskopi gerektirmemektedir. Yeni histeroskopik yaklaşımlar arasında bipolar elektrod vaporizasyonu ve hidrotermal teknik vardır. İki farklı balon aksamı bulunmaktadır, biri balon içerisinde ısıtılmış suyu (87+/-5 'C) dolaştırırken diğeri de dış yüzeyindeki elektrodları kullanarak radyofrekans-aracılı termal yıkım sağlamaktadır. Diğer metotta ise tamamen uterin kavitenin şeklini alan altın emdirilmiş ağ şeklindeki elektrod ile bipolar radyofrekans termal ablasyon yapılır. Diğer bazı yöntemlerde ise mikrodalga, lazer ve kriyocerrahi teknolojiler kullanılmaktadır. Geleneksel histeroskopik yöntemlerle karşılaştırıldığında ablasyon için yeni ve kör tekniklerin yapılmasının daha kolay olduğu, daha az zaman aldığı, büyük olasılıkla sadece lokal anestezi gerektirdiği ve benzer sonuçların elde edildiği, fakat cihaz problemlerinin daha sık olduğu görülmüştür.

Menorajisi olan kadınlar arasında endometrial ablasyon işlemi uygulananlar %80-90 oranında kanamada azalma, %20-50 oranında amenore gelişimi, %70-80 daha az menstrüel ağrı bildirmişlerdir. Hastaların %75-90'ı tedavi sonucundan memnun olmuştur ve ablasyondan sonraki 5 yıl içerisinde olguların %80'ine ek cerrahi gerekmemiştir(140). Endometrial ablasyonda risklerin, komplikasyonların daha az ve iyileşme daha hızlı olmasına rağmen histerektomi ile tedavi edilen hastaların sonuçtan memnun olmaya eğilimleri daha fazladır(141).




Endometrial ablasyon sırasında kavitenin belli bölümlerinin oblitere olacağı fakat izole rezidüel endometrium adacıklarında endometrium adenokarsinomu gelişebileceği ve bunların kanama olmayacağı için atlanabileceği düşünülmektedir. Endometrium kanseri yüksek olan hastalara endometrial ablasyon önerilmemelidir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya 01.07.2007 ile 01.07.2008 tarihleri arasında Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde disfonksiyonel uterin kanama tanısı alıp Levonergestrel salan rahim içi araç uygulanan ve 3 gr/gün oral Traneksamik asit verilen 35-51 yaş arası 60 gönüllü kadın dahil edildi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onay formları imzalatıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışmada hastaların mevcut tedavilerine müdahale edilmedi, uygulanan tedavinin dışında medikal yada cerrahi işlemde bulunulmamıştır. Hastaların jinekolojik özgeçmişleri detaylı olarak sorgulandı. Genel fizik muayene ve pelvik muayene bulguları, transvajinal ultrasonografi bulguları, endometrial biopsi ve tedavi öncesi tam kan sayımı sonuçları kaydedildi. Normal menstrüel kan kaybı ve menoraji arasındaki farkı görmek için, Janssen ve arkadaşları tarafından tanımlanan basit görsel bir teknik kullanıldı(142). Menstrüel kan kaybı hakkındaki bilgi; kirlenme derecesini ölçen, resimsel çizim içeren formla yapılmıştı. Skor hesaplanırken hafif, orta, ağır kirlenmelere pedler için 1, 5, 20; tamponlar için 1, 5, 10 skorları verilmişti. Cut-off değer olarak 185 skor değeri kullanılmıştı. Menorajinin saptanmasında bu skorun prediktif değeri % 85 bulunmuştu (Şekil 3 ve 4).

ped	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
pıhtı								

Şekil 3: Resimsel Kan Kaybı Değerlendirme Formu (Ped için)

Tampon	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
pıhtı								

Şekil 4: Resimsel Kan Kaybı Değerlendirme Formu (Tampon için)

Hastaların gözlemsel kanama skorlama sistemi ile hesaplanmış tedavi öncesi kanama skorları(PBAS) kaydedildi. Hastaların tedavi süresinde resimsel çizim içeren formları doldurmaları kontrole gelirken getirmeleri istendi. Hastalar tedavinin 3. ve 6. aylarında tekrar çağrılarak kanama skorları(PBAS), kanamalı gün sayıları, hemoglobün değerleri kaydedilip, yan etkiler açısından ayrıntılı sorgulandı. LNG-RIA için yan etkiler; lekelenme, amenore, alt abdominal ağrı, akne yada diğer cilt problemleri, sırt ağrısı, mastalji, baş ağrısı, ruh hali değişimleri, bulantı, hirsütizm, ödem, kilo artışı, diğer ve traneksamik asit için baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, diğer olup var/yok olarak kaydedildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 13.0 programı kullanıldı. İki grubun yaşlarının karşılaştırılması Student t testi, gebelik sayılarının karşılaştırılması Mann-Whitney test ile yapıldı. Takip edilen; Kanamalı gün sayısı, gözlemsel kanama skorları(PBAS), hemoglobin düzeyleri değişkenleri için Eşli Anova test (F) ve Çoklu (ikili) kıyaslamalar(Bonferoni) düzeltilmesi ile yapıldı. Tüm testlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi.



BULGULAR

Araştırma sürecinin başlangıcında disfonksiyonel uterin kanama tanısı alan, daha önce kanama nedeniyle hormonal yada non-hormonal tedavi görmemiş, LNG-RIA takılan ve 3 gr/gün oral traneksamik asit verilen, çalışmaya katılmayı kabul eden yaşları 35-51 arasında olan 60 gönüllü hasta dahil edildi. Hastalar LNG-RIA takılan 30 hasta ve oral traneksamik asit verilen 30 hasta olarak iki gruba ayrıldı.

Ortalama yaş; 1.grup (LNG-RIA takılan grup) için: $41,9 \pm 3,44$, 2.grup (oral traneksamik asit verilen grup) için: $41,4 \pm 3,05$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Ortalama doğum sayıları 1.grup için: $2,66 \pm 1,02$, 2.grup için: $2,86 \pm 1,22$ olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 1: Grupların yaş dağılımı

Grup	N	Mean	Std. deviasyon	Min	Max
Yaş (LNG-RIA)	30	41.9667	3.44897	35	51
Yaş (Traneksamik asit)	30	41.4333	3.05900	35	47

Tablo 2: Grupların doğum sayısı dağılımları

Grup	N	Mean	Std. deviasyon	Min	Max
Parite (LNG-RIA)	30	2.6667	1.02833	0	6
Parite (Traneksamik asit)	30	2.8667	1.22428	0	4

Hastaların başlangıçta ortalama kanamalı gün sayısı; 1.grup için: $10,3 \pm 4,08$ 2.grup için: $9,8 \pm 3,02$ idi. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3: Grupların kanamalı gün sayısı dağılımı

Grup	N	Mean	Std.deviasyon	Min	Max
Kanamalı gün sayısı (LNG-RIA)	30	10.3000	4.08656	6	21
Kanamalı gün sayısı (Traneksamik asit)	30	9.8667	3.02556	7	17

Tedavi öncesi gözlemsel kanama skorları (PBAS); 1.grup için: 393 ± 74 2.grup için: 402 ± 88 olup iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4: Grupların gözlemsel kanama skor (PBAS) dağılımı

Grup	N	Mean	Std.deviasyon	Min	Max
PBAS (LNG-RIA)	30	393.0333	74.28764	212	580
PBAS (Traneksamik asit)	30	402.7000	88.80593	248	502

Hastaların başlangıçtaki hemoglobin değerleri; 1.grup için: $10,6 \pm 1,3$ 2.grup için: $10,9 \pm 1,4$ olup iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 5: Grupların başlangıç hemoglobin değerlerinin dağılımı

Grup	N	Mean	Std.deviasyon	Min	Max
Hemoglobin (LNG-RIA)	30	10.6933	1.31986	8.4	13
Hemoglobin (Traneksamik asit)	30	10.9767	1.46539	8.7	14

Hastaların 3,6. aylardaki kanamalı gün sayısı, gözlemsel kanama skorları (PBAS) ve hemoglobin değerlerinin dağılımı aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Kanamalı gün sayısı ilk 3 ay için LNG-RIA grubunda lekelenme tarzında kanama artışına rağmen istatistiksel olarak anlamlı azaldı ($p<0.05$). 6.ayda da LNG-RIA grubunda kanamalı gün sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$). Traneksamik asit grubunda 3. ayda kanamalı gün sayısı istatistiksel olarak anlamlı azaldı ($p<0,05$). Ancak bu grupta 3. ve 6. ay kanamalı gün sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmedi ($p>0,05$). İki grup arasında kanamalı gün sayısındaki azalma açısından 3. ayda istatistiksel anlamlı farklılık yokken ($p>0,05$), 6.ayda LNG-RIA grubundaki azalma traneksamik asit grubundaki azalmadan daha fazladır ($p<0,05$).

Tablo 6: Kanamalı gün sayısının 3, 6. aylardaki dağılımı

		Grup	
		LNG-RIA	Traneksamik asit
Mean	KGS 3.ay	7.6800	6.3462
	KGS 6.ay	2.8261	5.5789
Std. Deviasyon	KGS 3.ay	4.11015	1.54770
	KGS 6.ay	2.20850	.69248

Gözlemsel kanama skorunda (PBAS) her iki grupta 3,6 ayların sonunda istatistiksel anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$). Ancak Traneksamik asit grubunda gözlemsel kanama skorunda 3. ayda %55 azalma 6. ayda %62 azalma izlense de, bu azalmalar istatistiksel olarak birbirinden farklı değildir ($p>0,05$). LNG-RIA grubunda gözlemsel kanama skorunda 3. ayda %87,5, 6. ayda %90,5 azalma olup, 6. aydaki azalma istatistiksel olarak daha fazladır ($p<0,05$). Ancak grafiklerde de görüldüğü gibi

iki grup arasında kanama miktarındaki azalma LNG-RIA grubunda daha fazla olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

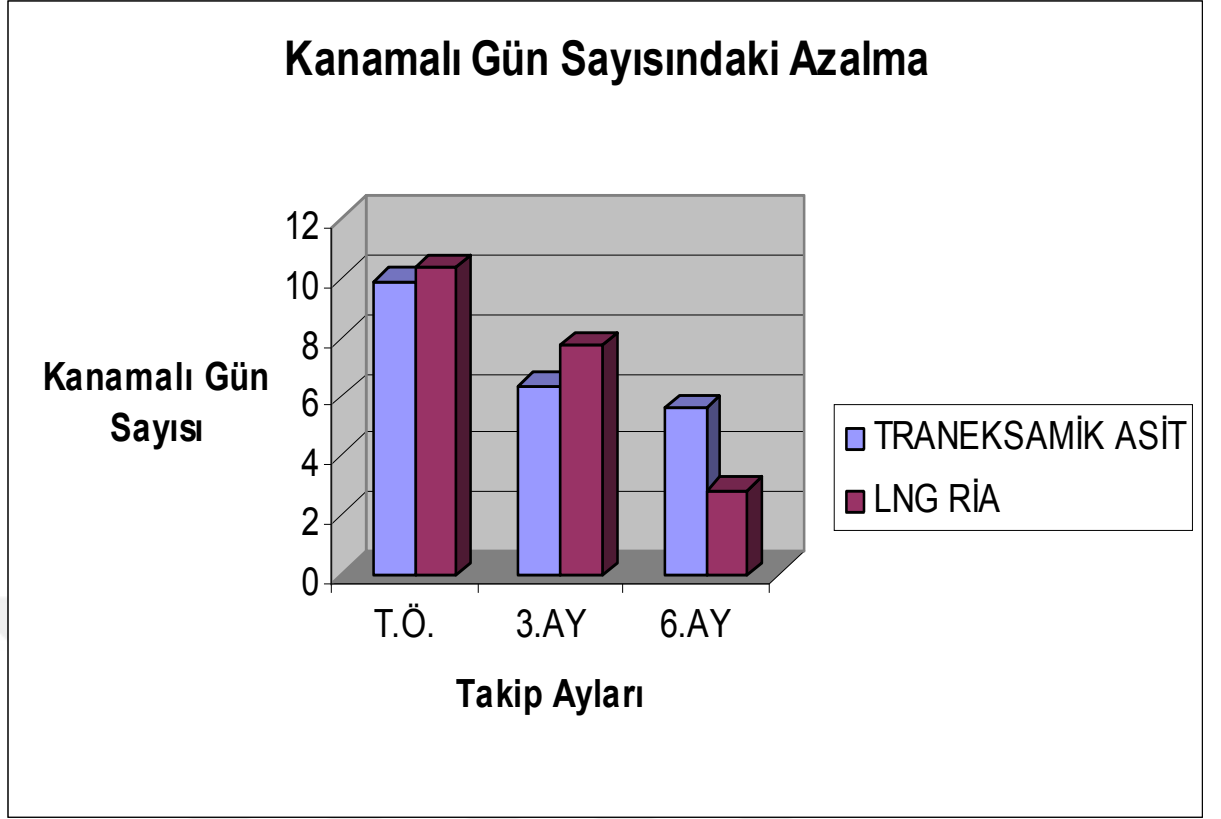
Tablo 7: Gözlemsel kanama skorlarının (PBAS) 3, 6. aylardaki dağılımı

		Grup	
		LNG-RIA	Traneksamik asit
Mean	PBAS 3.ay	49.3769	182.1154
	PBAS 6.ay	37.8261	153.6316
Std. Deviasyon	PBAS 3.ay	37.46142	76.97289
	PBAS 6.ay	32.48308	57.20840

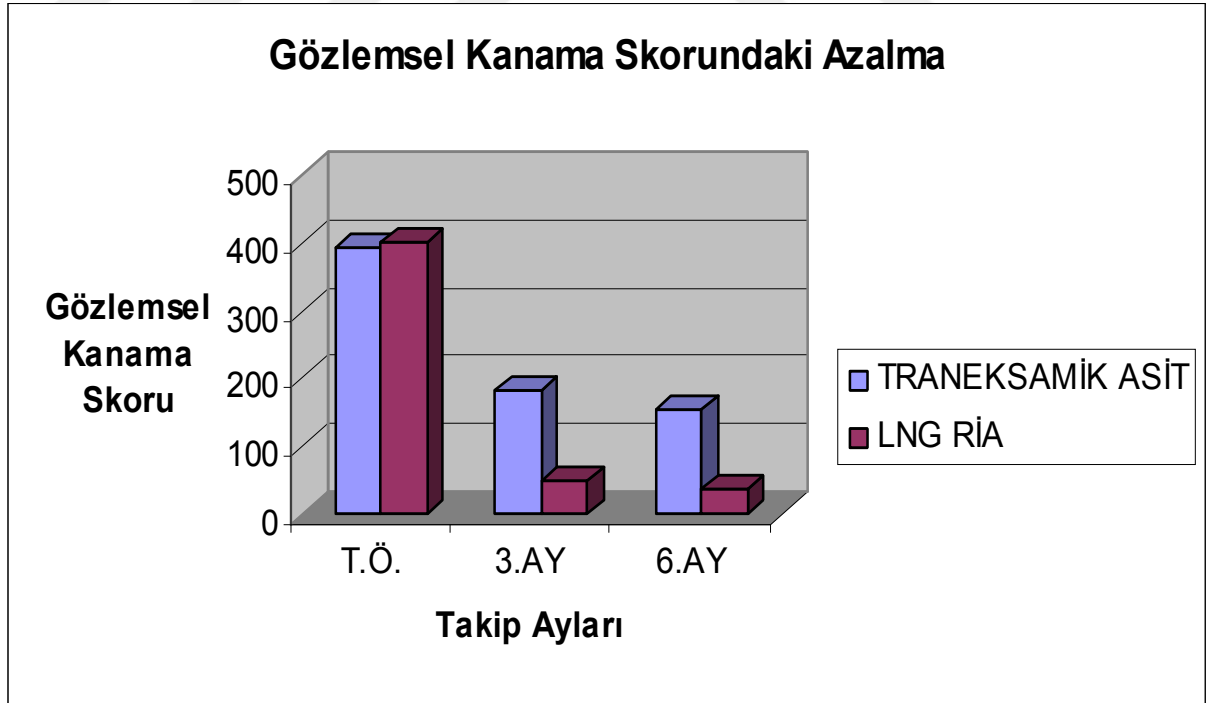
Hemoglobin düzeyinde her iki grupta 3,6 ayların sonunda istatistiksel anlamlı artış görüldü ($p < 0,05$). LNG-RIA grubunda hemoglobin düzeyinde 3. ayda %5,6, 6. ayda %9,4 artış izlenirken, traneksamik asit grubunda 3. ayda %3,6, 6. ayda %4,5 artış izlenmiş olup, artış açısından iki grup istatistiksel olarak benzerdir ($p > 0,05$).

Tablo 8: Hemoglobin değerlerinin 3, 6. aylardaki dağılımı

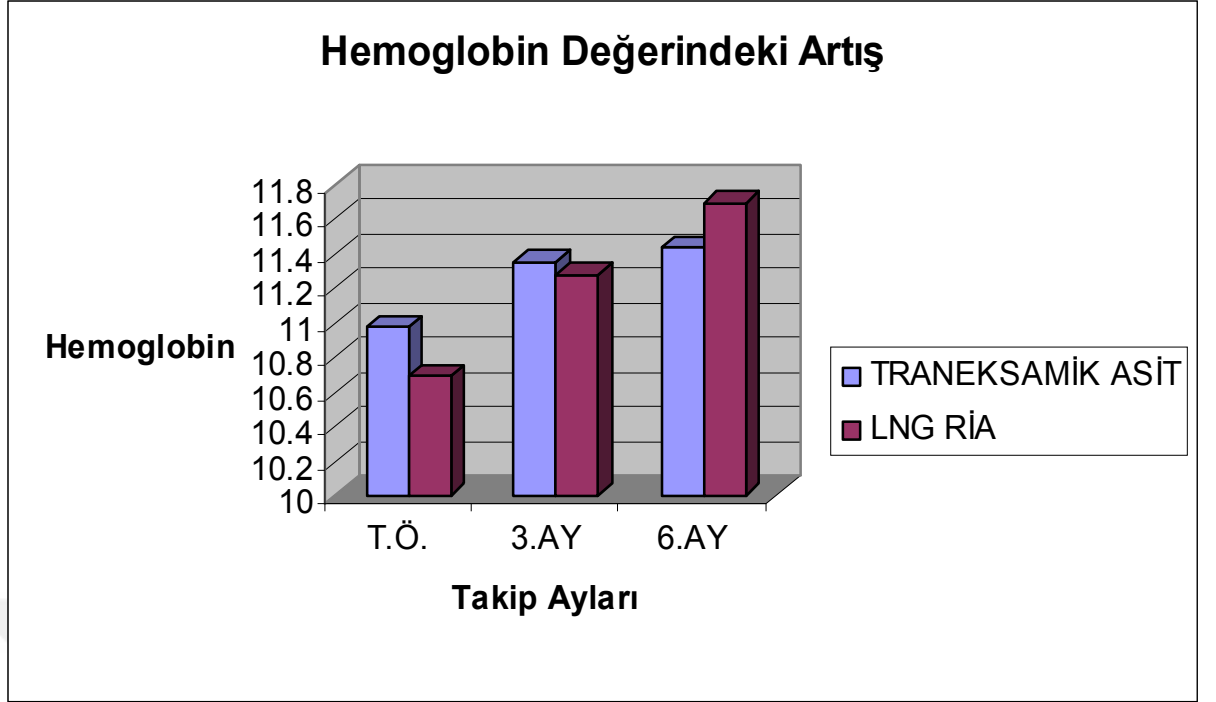
		Grup	
		LNG-RIA	Traneksamik asit
Mean	Hemoglobin 3.ay	11.2800	11.3538
	Hemoglobin 6.ay	11.6957	11.4368
Std. Deviasyon	Hemoglobin 3.ay	1.48330	1.23187
	Hemoglobin 6.ay	1.52396	1.17143



Grafik 1: Kanamalı gün sayısındaki azalmanın karşılaştırılması



Grafik 2: Gözlemsel kanama skordaki (PBAS) azalmanın karşılaştırılması



Grafik 3: Hemoglobin değerlerindeki artışın karşılaştırılması

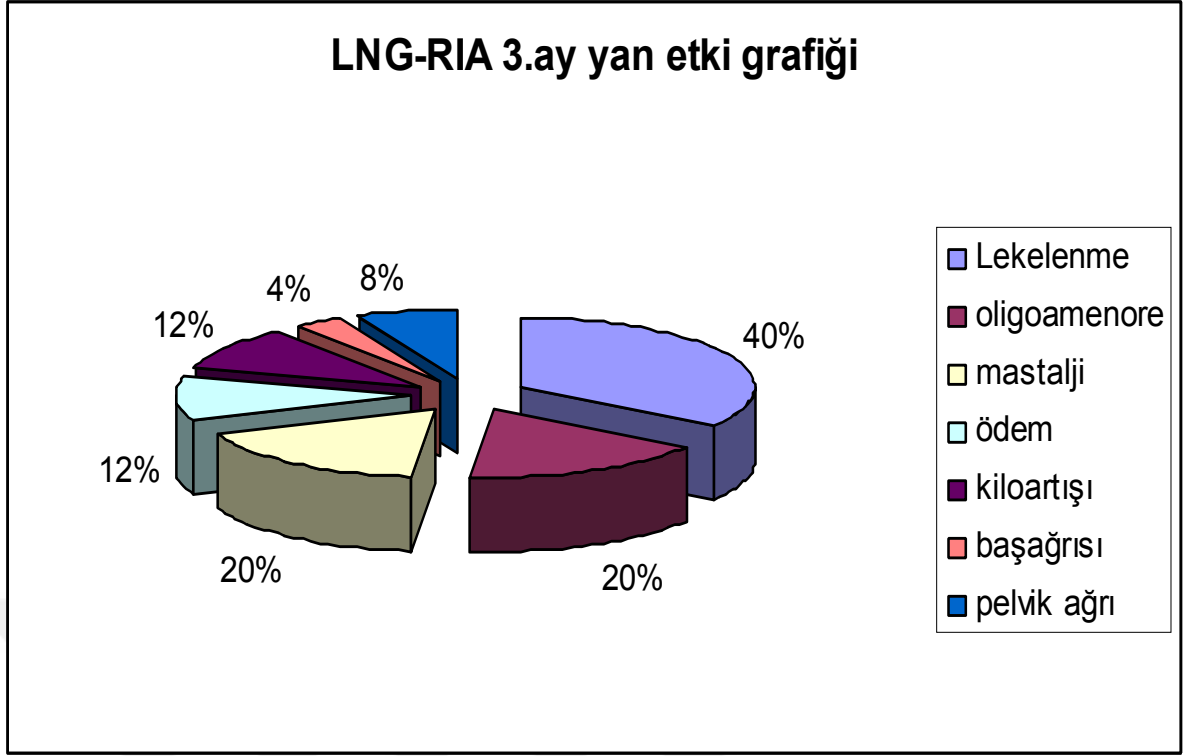
LNG-RIA uygulanan hastalardan endometrial örnekleme sonucu atipisiz basit endometrial hiperplazi olan 1 tanesine kendi isteğiyle 1. ayda histerektomi yapıldı. İlk kontrol zamanından önceki ilk 3 ayda 4 hasta kanama şikayetlerinin artması üzerine yapılan değerlendirilmelerinde 1 hastada rahim içi araçta yerinden kayma izlendi ve rahim içi araçları çıkartıldı. Diğer hastada rahim içi aracın yerinde olmadığı izlendi. 2 hastanın da tedavi öncesi muayene, ultrason ve histerektomi sonrası piyes patolojilerinde aracın kaymasını açıklayacak endometrial polip, submukoz myom gibi organik patoloji izlenmedi. 2 hastada rahim içi araç normal pozisyonlarında izlendi. Kontrol muayenelerinde patoloji izlenmezken hastaların birinde kan transfüzyonu gerektirecek anemi saptandı. Bu 4 hastaya da histerektomi yapıldı. Histerektomi piyeslerinin patolojik değerlendirilmesinde sadece 1 hastada intramural 1 adet 1,5 cm myom rapor edildi.

Oral traneksamik asit verilen hastaların 4'ünün kanama artışı olması nedeniyle ilk 3 ayda tedaviyi bıraktığı gözlemlendi. Kontrol muayenelerde patoloji saptanmayan hastaların 2sine 40 yaşının altında olmalarından dolayı LNG-RIA takıldı. 2 tanesine histerektomi operasyonu yapıldı. Histerektomi materyallerinde patoloji saptanmadı. 3. aydan sonra 7 hasta kanama artışı olması üzerine tekrar başvurdu. Kontrol muayenelerinde 1 hastaya endometrium kalınlığının 24 mm olması üzerine yapılan salin infüzyonson sonohisterografide endometrial polip

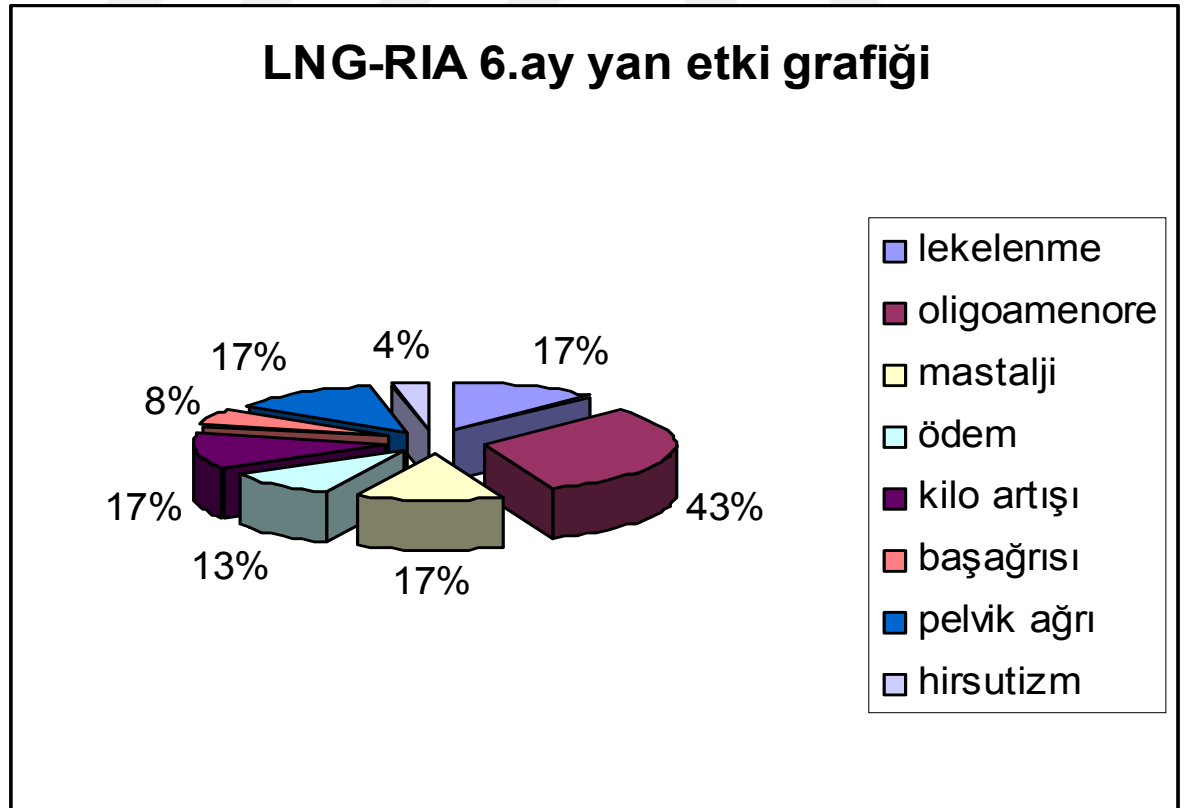
saptanması üzerine histereskopik polip eksizyonu yapıldı. Diğer 6 hastanın 3'ü kanama sürecinde ilacı düzenli kullanmadıklarını belirtirken, 3'si düzenli olarak ilacı kullandıklarını belirttiler. Hastaların 3'üne Levonergestrelli rahim içi araç takıldı, 3 hastaya isteği üzerine histerektomi yapıldı. 2 hastanın histerektomi piyes patoloji sonucu normal iken diğeri myoma uteri şeklinde rapor edildi.

LNG-RIA uygulanan gruptaki 10 (%40) hastanın 3 ayın sonunda 4 (%17,3) hastanın 6 ay sonunda lekelenme şikayeti mevcuttu. Hiçbir hasta bu nedenle ilacı bırakmak istemedi. Hastalar bunun aracın çıkarılmasını gerektirecek kadar rahatsız edici olmadığını belirttiler. Bu grupta 3 ayın sonunda 5 (%20), 6.ayın sonunda 10 (%43,4) hastada amenore veya oligomenore gelişti. Hastalar bu konuda araç takılırken detaylı olarak bilgilendirildiğinden yalnız 1 hasta amenore nedeniyle aracı çıkarttırmak istedi. Lekelenme 6. ayda 3. aya göre istatistiksel olarak azalmışken, oligoamenore artmıştır ($p<0,05$). LNG-RIA uygulanan grupta 3 ayın sonunda fonksiyonel over kisti oluşan hasta sayısı 3 (%12), 6.ayın sonunda 1 (%4,3) idi. Bu kistler 5 cm'den küçük, basit ve ağrı yapmayan kistlerdi. Hastaların takiplerinde kistler kendiliğinden kayboldu. Kanama paternindeki değişiklik hariç tutulduğunda mastalji en sık şikayet oldu. LNG-RIA uygulanan grup için 3 ayın sonunda 5 (%20), 6 ayın sonunda 4 (%17,3) hasta mastaljiden, 3. ayda 3 (%12), 6. ayda 3 (%13) hasta ödemden yakındı. Yine bu grupta 3. ayda 3 (%12) ve 6. ayda 4 (%17,3) hasta kilo artışından şikayetçi idi. Hastaların hiçbiri mastalji, ödem ve kilo artışı nedeniyle tedaviyi bırakmadı. Daha az sıklıkla bu grupta 3. ayda 1 (%4), 6. ayda 2 (%8,6) hasta başağrısı, 6. ayda 1 (%4,3) hastada hirsutismus izlendi. Pelvik ağrı 3. ayda 2 (%8) ve 6. ayda 4 (%17,3) izlenmiştir. 1 hastada pelvik ağrının şiddetli olması üzerine hasta aracı çıkarttırmak istedi.

6 ay sonunda LNG-RIA uygulanan grupta 2 (%6,6) hasta aracı yan etkiler nedeniyle çıkarttırmak istedi. Bunlardan 1'i amenore, 1'i şiddetli pelvik ağrı nedeniyle aracı çıkarttırdı.

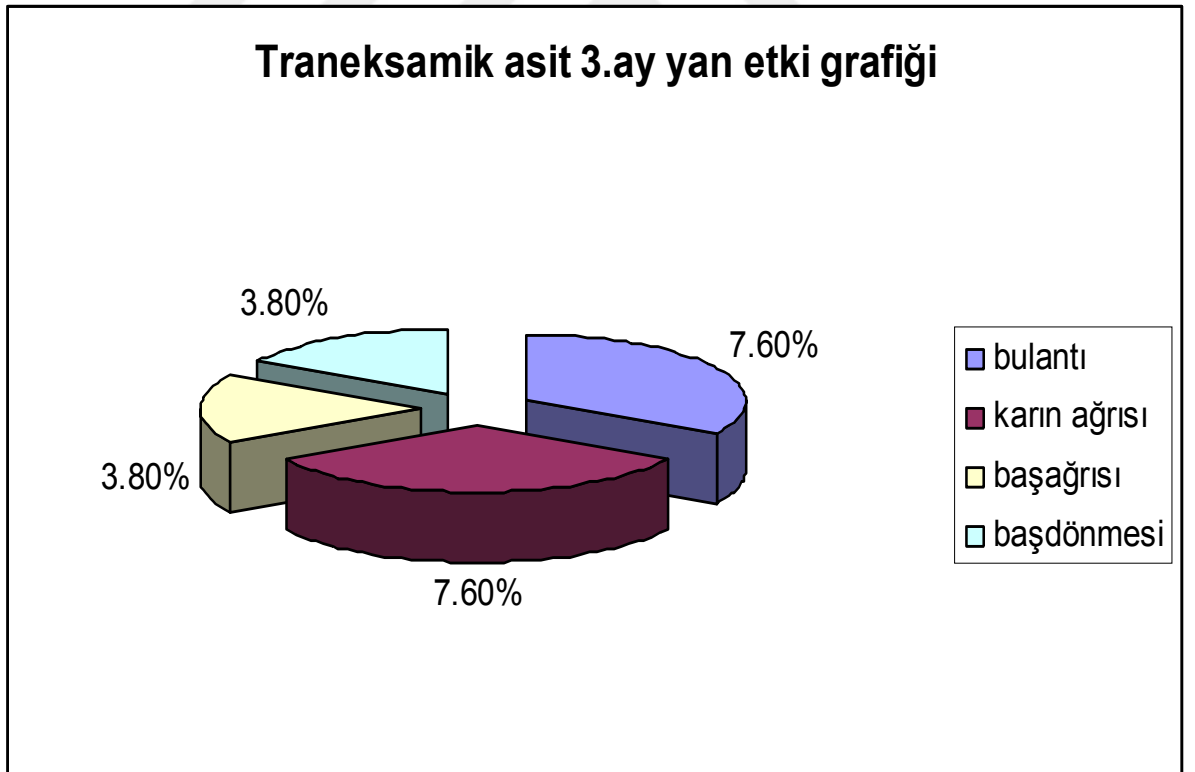


Grafik 4: LNG-RIA grubu 3. ay yan etki dağılımı



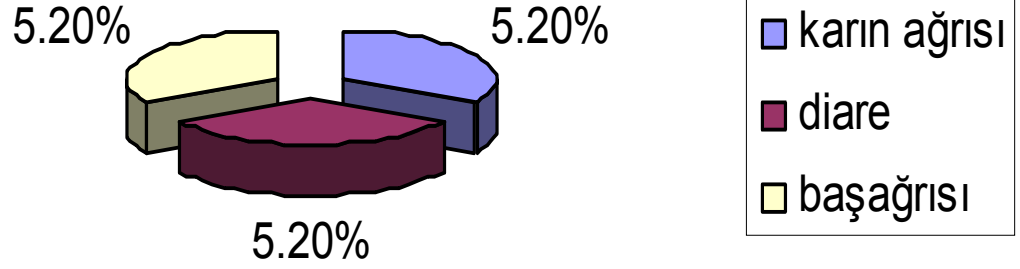
Grafik 5: LNG-RIA grubu 6. ay yan etki dağılımı

Oral traneksamik asit verilen 2 (%7,6) hastanın 3 ay sonunda bulantı şikayeti mevcuttu. Bu 2 hastanın ilaç dozu azaldıktan sonra 6. ayda hastaların hiçbirinde bulantı şikayeti olmadı. Bu grupta 3 ayın sonunda 2 (%7,6) hastanın 6. ayda 1 (%5,2) hastanın karın ağrısı şikayetleri mevcuttu. Hastalar bunun ilacı bıraktırmayı gerektirecek kadar rahatsız edici olmadığını belirttiler. 3. ay sonunda 1 (%3,8) hastada baş dönmesi 1 (%3,8) hastada baş ağrısı şikayeti mevcut iken ilaç dozunun azaltılmasıyla 6. ayda 1 (%5,2) hastada başağrısı şikayeti devam etmiştir. 6. ayda 1 (%5,2) hastada diare izlense, 1 gün sonunda kendiliğinden geçmiştir. Hastaların hiçbir yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmadı.



Grafik 6: Traneksamik asit grubu 3. ay yan etki dağılımı

Traneksamik asit 6.ay yan etki dağılımı



Grafik 7: Traneksamik asit grubu 6. ay yan etki dağılımı

6 ay sonunda tedaviye devam etme oranı LNG-RIA uygulanan grupta %78, oral Traneksamik asit uygulanan grupta % 63'tür. Aşağıdaki tabloda LNG-RIA ve Traneksamik asitin 6. ay sonunda farklı parametreler açısından karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 9: LNG-RIA ve traneksamik asitin 6 ay sonunda farklı parametreler açısından karşılaştırılması

	LNG-RIA	Traneksamik asit
Kanamalı gün sayısında azalma	%72,8	%43,8
Gözlemsel kanama skorda (PBAS) azalma	%90	%62
Hemoglobin değerinde artış	%9,4	%4,5
Tedaviye devam etme oranı	%78	%63
'Yan etki' nedeniyle tedaviyi bırakma	%6,6	%0
Histerektomi oranı	%16,6	%16,6

TARTIŞMA

Anormal uterin kanama, tüm jinekolojik sorunlar içinde en fazla karşılaşılan klinik problemlerden biridir. Gelişen klinik ve laboratuvar tanı yöntemleri sayesinde birçok anormal uterin kanamanın nedeni ortaya çıkarılabilmektedir. Ancak tüm bu yöntemler kullanıldıktan sonra dahi herhangi bir organik patolojinin tespit edilemediği hastaların sayısı da az değildir. Bu klinik durum ise disfonksiyonel uterin kanama olarak adlandırılmaktadır. DUK en fazla reproduktif dönemin başlangıcında (menarş sonrası) ve sonunda (perimenapozal dönem) görülür. %50'si 40 yaşından sonra, %20'si adolesan dönemde görülür. Geriye kalan, %30 kadarı da reproduktif dönemde görülür. Bu hastaların %60'ı 5 yıl içinde operasyon geçirirler ve %75'inde aşırı menstruel kanama nedeniyle demir eksikliği anemisi gelişir(143). Bu oran ülkemizde hastaların sosyoekonomik düzeyleri göz önüne alındığında çok daha yüksek olduğu söylenebilir. Reproduktif ve hatta perimenopozal dönemdeki hastalar organ bütünlüğünün korunması ve bunun sağladığı psikososyal yarar, operasyon ve anestezinin risklerinden kaçınma, reproduktif fonksiyonların korunması, seksüel fonksiyonlarda devamlığı sağlamak için konservatif tedavileri tercih etmişlerdir. Bu durum klinisyenleri yıllardır; etkili yanıt alabileceği, yan etkileri az, fertilitide geri dönüşe izin veren tedavi arayışlarına yol açmıştır. Bu amaçla yaklaşık 30 yıldır kullanılan ve halen en çok reçete edilen ilaçlar oral progestagenler olmalarına rağmen etkileri zayıftır. Etkili olabilmeleri gereken yüksek dozlarda sistemik hormonal yan etkiler de artar. Ancak oral progestagenlerle birlikte olan asıl problem hasta uyumu ve tedaviye devamın oldukça düşük olmasıdır.

Hastaların çoğu ayda 20 gün boyunca hergün düzenli ilaç almaz. Bu durum ilaç etkinliğini azaltarak, lekelenme ve kanama artışı gibi düzensizliklere daha çok sebep olarak hasta uyumunu daha da azaltan kısır döngüye sebep olur. Değişik çalışmalarda oral progestagenlerle 1 yıllık tedaviye devam oranı ortalama %30-65'tir(144,145).

Tedaviyi kanama sürecinde sınırlı tutmak kullanılan ilaç miktarını azaltarak, hasta uyumunu artırır ve aynı zamanda yan etkileri minimumda tutar. Sadece gereğinde kullanılacak şekildeki bu tedavi seçeneği hastaya kendi tedavisinde kontrole izin verir. Traneksamik asit bu tanıma uyan bir seçenektir. Sistemik tedavilerin yan etkilerinden kaçınmak, lokal tedavi gibi yeni yaklaşımlarla mümkün olabilir. Levonorgestrel salgılayan intrauterin araç (LNG-RIA) günlük 20 µgr levonorgestrel salgılayarak etkisini lokal olarak gösterir ve minimal hormonal yan etkilere sahiptir.

Normal menstrüel kan kaybı olan hastalara göre ağır menstrüel kanaması olan hastaların endometriumunda daha yüksek düzeyde plazminojen aktivatörüne rastlanmıştır(146). Traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar plazminojenin plazmine dönüşümünü kompetitif olarak inhibe ederek, endometriumdaki fibrinolitik aktiviteyi etkisiz hale getirir. Traneksamik asitin DUK tedavisindeki etkinliği bir çok çalışmada değerlendirilmiştir. Traneksamik asitin önerilen dozu bölgesel değişiklik gösterebilir, Avrupada oral doz günde 3-4 kez 1-1,5 gr (4-4,5 gr/gün) olarak önerilmiştir. Bonnar ve Sheppard, Callender ve ark., Coulter ve ark., Milsom ve ark. ile Kriplani ve ark.'nın bu dozlarla yaptığı, etkinliğini plasebo veya başlağıçtaki kan kaybı miktarıyla karşılaştıran çalışmalarda 2-3 siklus sonrasında menstrüel kan kaybında %34-60 azalma rapor etmişlerdir(68,147,148,151,152). Bu çalışmada da literatüre benzer şekilde 3. ayda kanama miktarında %55, 6. ayda %62 azalma izlenmiştir. Tedavi öncesine göre bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olsada, 6. aydan sonraki azalma 3. aya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu çalışmada bu durum benzer şekilde kanamalı gün sayısında yansımış olup 6. ayda kanamalı gün sayısında %43,8 azalma izlenmiştir.

LNG-RIA jinekolojide son yıllardaki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmalar LNG-RIA'nın güçlü kontrasepsiyon etkinliğinin yanında; menoreji, endometrial hiperplaziler, hormon replasman tedavisi, endometriosis, adenomiyosis gibi klinik durumlarda da etkili tedavi sağladığını göstermiştir (68,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102). Ayrıca dismenore,

premenstruel semptomlar ve pelvik enfeksiyonlar üzerinde azaltıcı etkisi ve etkilerinin araç çıkarıldıktan sonra kaybolması ve endometrial atrofi gelişen kadınlarda bile 3 ay içinde menstruel siklusun yeniden başlaması önemli avantajlarıdır(83,100,101). LNG-RIA 98 ülkede menoraji tedavisinde kullanılmaktadır. Bu konuda tüm dünyada birçok çalışma yapılmış ve LNG-RIA takılmasından 3 ay sonra kan kaybının ortalama %86, 1 yıl sonra %97 oranında azaldığı birçok klinisyen tarafından gösterilmiştir(76,87,93,96). Bu çalışmada da kan kaybının 3. ay sonunda %87,5, 6. ay sonunda %90 azaldığı gösterilmiştir. Yine 6. ay sonunda kanamalı gün sayısında %72,8 azalma gözlenmiştir.

Traneksamik asit ve LNG-RIA'nın DUK tedavisindeki etkililiğini diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştıran bir çok çalışma mevcuttur. Bunlardan en geniş olanı Lethaby ve ark. 5 değişik grupta yaptıkları çalışmada LNG-RIA'yı; NSAID, traneksamik asit, oral norethisteron ve danazol ile karşılaştırmışlar ve 3 ay sonunda LNG-RIA grubunda kanama %94 azalırken bu oran oral norethisteronda %83, traneksamik asitte %44, NSAID (flurbiprofen)de %21, danazolde %86 bulunmuştur(120,149). LNG-RIA ile Transservikal Endometrial Rezeksiyon'un (TCRE) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise 1 yıl sonunda kanama miktarı LNG-RIA ile %90, TCRE ile %98 azalmıştır(150).

Milsom ve ark.'nın flurbiprofen, traneksamik asit ve LNG-RIA etkinliğini karşılaştırdığı çalışmada 3. ay sonunda flurbiprofenle kanamanın %21, traneksamik asitle %44 ve LNG-RIA ile %81 azaldığı gösterilmiştir. LNG-RIA'nın menstrüel kan kaybının üst limiti olan 80cc altında menstrüel kanamayı en çok sağladığı görülmüştür. Kriplani ve ark.'nın traneksamik asit ve MPA'ı karşılaştırdığı çalışmada 3. ay sonunda kanamada azalma izlenen hastalardan, traneksamik asit kullananların %38,8'inde, MPA kullananların %33,3'ünde azalmaya rağmen menstrüel kan kaybı üst limit olan 80cc altında kanama olduğu belirtilmiştir. Bonnar ve Sheppard, Gleeson ve ark. ile Preston ve ark. Traneksamik asitle hastaların %56-100 oranında 3. siklus sonunda siklus başına 80cc altında kanama sağlanabildiğini rapor etmişlerdir(65,68,151,152,153).

DUK tedavisinde LNG-RIA'nın traneksamik asite olan üstünlüğü bu çalışmada da gösterilmiştir. LNG-RIA grubunda 3. ayda kan kaybında %87, 6. ayda %90 olup, traneksamik asit grubunda 3. ayda %55, 6. ayda %62 azalma izlenmiştir. Kan kaybindaki azalma LNG-RIA grubunda istatistiksel olarak daha fazladır ($p<0,05$). Bu çalışmada normal menstrüel kan kaybı ve menoraji arasındaki farkı görmek için,

Janssen ve arkadaşları tarafından tanımlanan basit görsel bir teknik kullanıldı. Normal menstrüel kanama ve menoraji ayırımında cut-off değeri olarak 185 skor değeri kullanıldı(142). LNG-RIA grubunda 3 ve 6. ayda tedaviye devam eden tüm hastaların gözlemsel kanama skorları 185'in altındayken, traneksamik asit grubunda hastaların 3. ayda %58, 6. ayda %43'ünde kanama skorları menoraji için sınır değeri olan 185'in üzerinde saptanmıştır.

Kanamanın azalması olgularda hemoglobinin değerlerindeki artışa da neden olmuştur. Hemoglobin değerleri 6. ayda LNG-RIA grubunda %9,4, traneksamik asit grubunda %4,5 artmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Milsom ve ark. LNG-RIA ile 1 yıl sonunda hemoglobinde yaklaşık %10 artış bildirmişken, traneksamik asitin değişikliğe neden olmadığını bildirmişlerdir. Bulgularımıza benzer şekilde Kriplani ve ark. traneksamik asitle 3. ayda hemoglobinde %4,6 artış bildirmiştir(151,152).

Bu çalışmada 6. ayda LNG-RIA grubundaki hastaların %22'si tedaviyi bırakmıştır. Stewart ve ark. yaptığı sistematik incelemede LNG-RIA için ortalama tedaviyi bırakma oranları randomize kontrollü çalışmalarda %20, vaka serilerinde %17 dir. Bireysel çalışmalarda yan etkiler yüzünden tedaviyi bırakma oranı %9 ile %25 arasındadır. LNG-RIA'ya bağlı yan etkiler RIA'nın mekanik etkileri yada progesteronun sistemik etkileri yüzündendir. İlk üç ayda en çok rapor edilen yan etki olan lekelenme, RIA'nın kayması veya düşmesi, intermenstrüel kanama ve uzamış kanamayla birlikte en sık tedaviyi bırakma nedenidir(154). Lekelenme tarzı anormal uterus kanama nedeniyle bir yıllık takipte aracın çıkartılma oranı %8.9 ile %13.6 arasında değişmektedir(94,95). Bu çalışmada 3. ayda %40, 6. ayda %17 hastanın lekelenme şikayeti vardı. Hastalar lekelenme tarzında kanamanın tedavinin başlarında beklenen bir sonuç olduğu giderek azalacağı konusunda bilgilendirildiği için hastaların hiçbiri bu nedenden tedaviyi bırakmamıştır. Levonorgestrel'in ilk aylarda endometriumda homojen dağılmaması ve yer yer atrofi odakları ve damarsal değişiklikler yaparak düzensiz dökülmeler oluşturması lekelenmenin nedenidir(82).

LNG-RIA ile olabilecek siklus paternindeki radikal değişikliklerden dolayı hastalar mutlaka erken dönem kanama problemleri ve oligo-amenore olasılığı hakkında bilgilendirmek tedavinin devamlılığı için çok önemlidir. Literatürde 6. aydaki oligo-amenore oranı %30-56 olarak verilmiştir(76). Yakın döneme kadar hastaların %6 ile %19,7 arasında amenore nedeniyle RIA'yı tekrar çıkarttıkları bildirilsede, günümüzde bu durum gelişmiş ülkelerde hastalar tarafından kabul

edilebilir ve bazen tercih edilebilir bir durum haline gelmiştir(83,90,155). Bu çalışmada oligo-amenore oranı 3. ayda %20, 6. ayda %43'tür. 6 ay sonunda 1 hasta amenore nedeniyle tedaviyi bıraktı.

Backman ve ark. 17360 LNG-RIA kullanıcı kadını içeren çalışmasında kullanıcıların %8'inde aşırı kanamanın devam ettiğini bildirmiştir(155). Brechin ve ark. devam eden aşırı kanamalarda tekrar değerlendirmenin gözden kaçan endometrial polip, myomu saptamadaki önemini ortaya koymuştur(85). Bu çalışmada LNG-RIA grubundaki 4 hasta kanama şikayetlerinin artması nedeniyle tekrar değerlendirilmiş. 1 hastada RIA'nın yerinde olmadığı, 1 hastada RIA'nın yerinden kaydığı izlendi. Tekrar LNG-RIA kullanmak istemeyen hastalara histerektomi yapıldı. Patoloji sonuçları normal idi. Diğer 2 hastanın tekrar değerlendirilmesinde patolojiye rastlanmazken, 1 hastanın histerektomi materyali intramural myom idi. RIA'nın yerinden kayması yada düşmesi tedavinin bırakılmasının sık nedenlerinden biridir. Literatürdeki 3 çalışmada 12 ay içinde LNG-RIA'nın yerinden kayma yada düşme oranları %3,3 , %4,6 ve %5,9'dur(149). Hidalgo ve ark. çalışmalarında kanama nedeniyle LNG-RIA kullananlarda kontrasepsiyon amaçlı kullananlardan daha fazla yerinden kayma yada düşme bildirmişlerdir(156).

LNG-RIA'nın salgıladığı levonorgestrelin sistemik dolaşıma karışan miktarı düşük olsa da sistemik hormonal yan etkilere neden olur. Çoğu çalışma bu yan etkilerin tedavinin ilk aylarında sıkça görüldüğünü belirtmektedir(83,87,90,95). Mastalji, kilo artışı, ödem başta olmak üzere nadiren hirsutismus, akne, başağrısı gibi semptomlar da bildirilmiştir(107). Bu çalışmada kanama paternindeki değişiklikler hariç tutulursa en sık yan etki mastalji oldu. LNG-RIA'nın mastalji yapmasının nedeni ilk aylarda ovulasyonun parsiyel baskılanması sonucu oluşan fonksiyonel persiste eden over kistlerinin salgıladığı östradioldür. LNG-RIA uygulanan grupta 3 ayın sonunda 5 (%20), 6 ayın sonunda 4 (%17,3) hasta mastaljiden şikayetçi idi.

LNG-RIA grubunda 3. ayda 3 (%12), 6. ayda 3 (%13) hasta ödemden yakındı. Yine bu grupta 3. ayda 3 (%12) ve 6. ayda 4 (%17,3) hasta kilo artışından şikayetçi idi. Hastaların hiçbiri mastalji, ödem ve kilo artışı nedeniyle tedaviyi bırakmadı. Daha az sıklıkla bu grupta 3. ayda 1 (%4), 6. ayda 2 (%8,6) hasta başağrısı, 6. ayda 1 (%4,3) hastada hirsutismus izlendi. Pelvik ağrı 3. ayda 2 (%8) ve 6. ayda 4 (%17,3) hastada izlenmiştir. 1 hastada pelvik ağrının şiddetli olması üzerine hasta aracı çıkarttırmak istedi. Kadınların çoğu ne amaçla olursa olsun

hormonal yöntemlerle ilgili en büyük kaygılarından biri kilo artışıdır. Boon ve ark.'nın çalışmasında 1 yıl takip edilen LNG-RIA takılan hastalarda ortalama 300-500 gr kilo artışı bildirmiştir(157). Lockhat ve ark.'nın çalışmasında endometriozis tedavisi için LNG-RIA taktıkları hastaların %8'i kilo artışı nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Sadece progesteron içeren kontraseptif metodlarla ilişkili, artmış fonksiyonel over kist insidansı birçok çalışmada gösterilmiştir. Robinson ve ark. LNG-RIA uygulama sonrası 6 hafta ile 1 yıl arasında hastaların %12'sinde fonksiyonel over kisti geliştiğini bildirmiştir(158). Yine Jarvela ve ark. uygulama sonrası 3 ay içinde %30 hastada over kisti gelişimi gördüler. Progesteron ilişkili kistlerin çoğu asemptomatik olup 3-4 aylık izlem sonrası spontan olarak kaybolmaktadır. Komplikasyon yokluğunda bu kistlerin konservatif izlemi en uygun yaklaşımdır ve LNG-RIA'yı çıkarmak için bir sebep değildir(159). Bu kistler levonergestrel ile ovulasyonun parsiyel baskılanması ve oluşan foliküllerin çatlamayarak persiste etmesi sonucu oluşur. Bu çalışmada LNG-RIA uygulanan grupta 3 ayın sonunda fonksiyonel over kisti oluşan hasta sayısı 3 (%12), 6. ayın sonunda 1 (%4,3) idi ve tamamı kendiliğinden kayboldu.

Çalışma süresinde oral traneksamik asit uygulanan gruptaki hastaların 3. aydaki tedaviye devam oranı %86,6 iken 6. ayda %63,4'tü. Kriplani ve ark.'nın DUK tedavisinde traneksamik asit ve MPA etkinliğini karşılaştıran çalışmada 3. ay sonunda tedaviye devam oranı MPA için %73,3 iken traneksamik asit için %93,9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tedaviyi bırakan 11 hasta kanamada azalma olmaması yada kanamanın artması nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Tedaviye yanıt alınamayan hastaların tekrar değerlendirilmesi sonrası 3 hastaya düzenli ilaç kullanmadıkları için, 2 hastaya 40 yaş altında oldukları için LNG-RIA takıldı. Medikal tedaviyi istemeyen 5 hastaya histerektomi yapılmıştır. Kliprani ve ark.'nın çalışmasında tedaviye yanıtızsızlık traneksamik asit grubu için %6,1 medroksiprogesteron asetat için %28,9 oranında rapor edilmiştir(152).

Traneksamik asit kullanımına bağlı yan etki insidansı literatürde %12-33 arasında bildirilmiştir. Bu yan etkiler doz bağımlı olup, dismenore bunların dışında tutulduğu zaman çoğu gastrointestinal yan etkilerdir. Bulantı, kusma ve ishal en sık rapor edilen yan etkiler olup, 2 gr/gün uygulamalarda %16, 4 gr/gün uygulamalarda hastaların üçte birinde rastlanmıştır. İlaç alınan gün sayısını azaltmak ve ilaç dozunu azaltmak yan etkileri azaltacaktır. Bonnard ve Sheppard'ın çalışmasında traneksamik

asit (4 gr/gün), mefenamik asit ve etamsilat kullanan hastaların sırasıyla %12, %4, %15'i bulantı, başağrısı veya baş dönmesi nedeniyle tedaviyi bırakmıştır(68). Gleeson ve ark'nın çalışmasında 1 hasta alerjik deri reaksiyonu nedeniyle tedaviyi bırakmıştır(153). Milsom ve ark.'nın çalışmasında LNG-RIA kullanan hastaların %15'i yan etkiler yüzünden tedaviyi bırakırken, traneksamik asit (4,5 gr/gün) ve flurbiprofen kullananların hiçbiri yan etkiler yüzünden tedaviyi bırakmamıştır(151). Bu çalışmada da hastaların hiçbirisi yan etkiler yüzünden tedaviyi bırakmamıştır. Dismenore traneksamik asitle gelen bir yan etki gibi görülsede kontrol grupları ve norethisteron uygulananlarla karşılaştırıldığında, dismenore semptomları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Traneksamik asit gibi antifibrinolitiklerin tromboembolik hadiseleri artırma potansiyelleri vardır. Literatürde menoraji tedavisi sırasında bildirilmiş hiç vaka olmasada, vaka sayısının azlığı ve göreceli olarak daha kısa tedavi süreleri (<4 ay) bunun sebebi olabilir(65,68,147,151). Eski çalışmalardaki Britanya'da traneksamik asit kullanıcılarında bildirilmiş artmış tromboembolik hadise riski, kullanımında önemli kısıtlamalar getirilsede, günümüzde bu kısıtlamalar çok azalmıştır. Bu konudaki en güvenilir sonuçlar Rybo ve ark. İskandinavdaki 238000 kullanıcı kadınının 19 yıllık takibi sonucu verilmiş gibi görünmektedir. Traneksamik asit 1970li yılların başından itibaren İskandinavda menoraji tedavisinde ilk seçenekten biri olmuştur. 1991 yılında sonuçlanan çalışmada 238000 kullanıcınının tromboz insidansının genel popülasyondaki kadınlardaki insidansıyla benzer olduğunu bildirmişlerdir(133,134).

Kriplani ve ark.'nın çalışmasında 3 siklus traneksamik asit ve MPA ile tedavi edilen hastaların, tedaviyi kestikten sonra traneksamik asit grubundaki hastaların 2/3'ünde, MPA grubundaki hastaların yarısında semptomlarda rekürrens izlensesede, traneksamik asitle tedaviye devam etmek isteyen hastaların oranının daha fazla olduğunu bildirmiştir. MPAnın daha çok görülen yan etkileri, tedaviye zayıf yanıt ve ilaç kullanılan günlerin fazlalığı buna sebep olarak sunulmuştur(152).

Son 20 yılda menoraji tedavisinde endometriumun ablasyon veya rezeksiyon tekniklerindeki gelişmeler daha az invazif cerrahi tedavi seçeneği sunsada, histerektomi hala yaygın uygulanan kesin bir tedavi yöntemidir. Günümüzde histerektomilerin çoğunun anormal uterin kanamalar yüzünden yapılması kabul edilemez olup alternatif arayışları için sebep olmuştur. Çoğu ortak görüş yüksek oranda hasta memnuniyeti ve tedaviye devam oranı ile LNG-RIA'nın şu anki mevcut

medikal ve cerrahi tedavilere alternatif olarak sunulabileğidir. Bu konuda Barrington ve Bowen-Simpkins ile ark. yaptıkları çalışmada medikal tedaviye yanıt alınamayan histerektomi yada TCRE için bekleyen 50 hastaya LNG-RIA uygulamışlardır. 3 ay sonrasında 37 ve 6-9 ay sonrasında 4 hasta menstrüel kan kaybındaki anlamlı azalma sayesinde 41 hastanın operasyonundan vazgeçilmiştir(160). Yine Finlandiyada yapılan çok merkezli çalışmada menoraji nedeniyle operasyon için bekleyen hastaların bir grubuna LNG-RIA takılmış, kontrol grubu mevcut tedavilerine devam etmiştir. 6 ay sonunda LNG-RIA grubunun %64'ü operasyondan vageçerken bu oran kontrol grubunda %14 idi. Hurskainen ve ark. menoraji tedavisinde histerektomi ve LNG-RIA'yı yaşam kalitesi ve maliyet-etkinlik karşılaştırıldığı randomize çalışmada bir yıldan sonra bu tedavilerin, sağlık durumu, sağlığa-bağlı yaşam kalitesi ve ağrı dışında psikolojik iyilik hali bakımından benzer etkinlikte olduğu, fakat maliyet-etkinliğin LNG-RIA lehine olduğunu bildirmişlerdir. LNG-RIA maliyet açısından TCRE ve Histerektomi ile karşılaştırıldığında, Histerektomiden 3 kat, TCRE'den 2,5 kat daha ucuz olduğu görülmüştür(161).

LNG-RIA cerrahi tedaviye alternatif gibi sunulsada, bizlere LNG-RIA uygulanan hastaların uzun dönem takipleriyle bu hastalardaki histerektomi insidanslarını sunacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

LNG-RIA ile traneksamik asiti maliyet açısından karşılaştıran bir çalışma literatürde yoktur. Bunun nedeni traneksamik asitin uzun süreli kullanımının olmamasıdır.

Onyeka ve ark.'nın kendi kliniklerinde idiopatik menoraji nedeniyle histerektomi yapılan hastaların retrospektif inceleme sonuçları düşündürücü ve kaygı vericidir. Bu hastaların %39,4'ü histerektomi öncesinde başka bir tedavi kullanmamış ve histerektomi kararı hastaların %30,3'ünde ilk visitte verilmiştir. Hastaların hiçbirinin menstrüel kan kaybı miktarı objektif olarak değerlendirilmemiştir. İlk kez ilaç tedavisi başlanacak hastaların %40,5'ine progestogenler, %13,5'ine traneksamik asit reçete edilmiştir. Hiçbir hastaya LNG-RIA takılmamış ve hastaların %11'ne TCRE denenmiştir. Yazarlar bu verilerin tek bölgenin genel hastane sonuçları olsada, genel olan yaygın uygulamayı yansıttığını savunmaktadırlar(162).

Fender ve ark. 1999 yılında yayınladıkları 'Anglia menoraji eğitim çalışması' sonuçları göstermiştir ki doktorların menoraji tedavisinin yönetimi için yapılan aktif eğitim sonrasında eğitim verilmeyen gruba göre cerrahi tedavi için refere edilen hasta

sayısı %50 azalmış, traneksamik reçete edilmesi %63 artmış ve tedavide etkinliği en az olan norethisteron reçete edilmesi %50 azalmıştır(163).



SONUÇ

DUK tedavisinde histerektomi en etkin seçenek olsada en son seçenek olmalıdır. Menoraji şikayetini değerlendirirken ve menstrüel kan kaybı miktarının objektif değerlendirmesi alkali hematin metodu veya resimli chart yöntemiyle değerlendirilmesi önemlidir çünkü objektif yöntemlerle değerlendirilmeye şiddetli kanama tarifleyen hastaların %50sinde 80 cc/siklus altında kan kaybı vardır.

DUK tedavisinde seçilecek ideal rejim en az yan etki insidansı, en fazla hasta memnuniyeti ile yüksek etkinliği sağlayan olmalıdır. Sadece kanama sürecinde uygulanan tedavi rejimi hasta tarafından en kolay uygulanabilir olandır.

Kontrasepsiyon isteği olmayan ve hormonal tedavi istemeyen hastalarda traneksamik asit bu şartları sağlayan menoraji tedavisinde seçilebilecek birinci kuşak ilaçlardandır.

Halen yaygın kullanımı olmasına rağmen oral luteal faz progesteron uygulaması kan kaybını azaltmada etkinliği en az olan rejimlerdenidir.

Kontrasepsiyon isteği olan hastalarda oral kontraseptifler, LNG-RIA ve uzun etkili progestagenler kullanılabilir. Danazol, gestrinone ve GnRH analogları menstrüel kan kaybını çok etkili şekilde azaltsada, yan etkileri ve maliyetleri uzun süreli tedaviyi kısıtlar. Bu ilaçlar cerrahiye bekleyen hastalarda kısa dönem için kullanabilecek ikinci kuşak ilaçlardır.

LNG-RIA histerektomi ve TCREye alternatif gibi görünsede LNG-RIA kullanıcılarının uzun dönemdeki histerektomi insidansını gösterecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maliyetin diğer medikal tedavi seçeneklerinden fazla olması, temin edilmesindeki zorluklar, LNG-RIA yerleştirilmesinin diğer RIA'lerden farklı olması ve eğitim gerektirmesi klinisyenler tarafından kullanımı kısıtlayabilmektedir.

Klinisyenlerin menorajinin medikal tedavisi konusundaki aktif eğitimleri ile traneksamik asit reçetelendirilmesi artırılıp, oral progestagenlerinki azaltılabilir ve klinisyenlerin cerrahiye olan yönelimlerini azaltılabilir.

Bu çalışmanın sonucunda tüm bulgular göz önüne alındığında görülmüştürki; LNG-RIA, DUK tedavisinde kan kaybını azaltmada traneksamik asitten daha etkin olsada menstrüel siklus paternindeki radikal değişim ve sistemik yan etkiler tedaviyi sürdürmemenin en sık nedenidir. Hastaların bu yan etkilerin görülebileceği ve bunların geçici olduğu hakkında bilgilendirilmesi hasta uyumunu arttıracaktır. Traneksamik asit fertilitiyi etkilemeden, siklus paternlerini bozmadan ve daha iyi tolere edilen yan etkilerle kan kabında azalma sağlar. Ancak bu çalışma hastaların izlem süresi 6 ayla sınırlı olması nedeniyle, traneksamik asitin menorajinin uzun süreli tedavisindeki yerini anlamamızda yetersiz kalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Şahmay S. Disfonksiyonel kanamalar. Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite, 2.basım, İstanbul:Meta Basım, 1995, s.85.
2. Şahmay S. Disfonksiyonel kanamalar. 1.basım, Başkent ofset, Ankara, 1994, s.76-80.
3. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. J Clin Invest 2006; 116: 561-70.
4. Browner-Elhanan KJ, Epstein J, Alderman EM. Evaluation of irregular menses in perimenarcheal girls: a pilot study. J Pediatr Adolesc Gynecol 2003; 16: 365-8.
5. Haynes PJ, Anderson ABM & Turnbull AC. Patterns of menstrual loss in menorrhagia. Research and Clinical Forums 1979; 1: 73-78.
6. Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT, et al. Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. The Collaborative Review of Sterilization. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 841-8.
7. Dubinsky T, Abu-Gazzeh Y, Stroehlein K. Role of transvaginal sonography and endometrial biopsy in the evaluation of dysfunctional uterine bleeding in premenopausal women. J Clin Ultrasound 1998; 26: 180.
8. Markee JE. Menstruation in intraocular endometrial transplants in the Rhesus monkey. JAMA 1946; 250: 2167.

9. Marke JE. Morphological basis for menstrual bleeding: relation of regression to the initiation of bleeding. *Bull NY Acad Med* 1948; 24: 253.
10. Tabibzadeh S. The signals and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodelling. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 77-92.
11. Zhang J, Salamonsen LA. In vivo evidence for active matrix metalloproteinases in human endometrium supports their role in tissue breakdown at menstruation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2346.
12. Rodgers WH, Matrisian LM, Giudice LC, et al. Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones. *J Clin Invest* 1994; 94: 946-8.
13. Irwin JC, Kirk D, Gwatkin RBL, Navre M, Cannon P, Giudice LC. Human endometrial matrix metalloproteinase-2, a putative menstrual proteinase. Hormonal regulation in cultured stromal cells and messenger RNA expression during the menstrual cycle. *J Clin Invest* 1996; 97: 438.
14. Bruner KL, Rodgers WH, Gold LI, et al. Transforming growth factor beta mediates the progesterone suppression of an epithelial metalloproteinase by adjacent stroma in the human endometrium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7362-3.
15. Kothapalli R, Buyuksal I, Wu S-Q, Chegini N, Tabibzadeh S. Detection of eba1f, a novel human gene of the transforming growth factor beta superfamily association of gene expression with endometrial bleeding. *J Clin Invest* 1997; 99: 2342.

16. Nayak NR, Critchley HOD, Slayden OD, et al. Progesterone withdrawal up-regulates vascular endothelial growth factor receptor type 2 in the superficial zone stroma of the human and macaque endometrium: potential relevance to menstruation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3442-52.
17. Lockwood C, Krikun G, Papp C, et al. The role of progestationally regulated stromal cell tissue factor and type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in endometrial hemostasis and menstruation. *Ann NY Acad Sci* 1994; 734: 57-59.
18. Schatz F, Aigner S, Papp C, Toth-Pal E, Hausknecht V, Lockwood CJ. Plasminogen activator activity during decidualization of human endometrial stromal cells is regulated by plasminogen activator inhibitor 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2504-10.
19. Kelly RW, King AE, Critchley HOD. Inflammatory mediators and endometrial function--focus on the perivascular cell. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 81-93.
20. Christiaens GCML, Sixma JJ, Haspels AA. Hemostasis in menstrual endometrium: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 281-303.
21. Willborn WH, Flowers Jr CE. Cellular mechanisms for endometrial conservation during menstrual bleeding. *Seminars Reprod Endocrinol* 1984; 2: 307-10.
22. Bunkheila AK, Powel MC. Menorrhagia and dysfunctional uterine bleeding. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2002; 12: 328.
23. Bergeron C, Ferenczy A, Shyalama G. Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic, and neoplastic human endometrial tissues. *Lab Invest* 1988; 58: 338-45.
24. Atasu T, Şahmay S. *Jinekoloji. 2. Basım, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2001, bölüm 10; s.153-168, bölüm 31; s.453-463.*

25. Şahmay S. Menstrüel Siklus ve Disfonksiyonel Kanamalar. 1. Basım, Esin Ofset Matbaa ve Reklamcılık A.Ş, İstanbul, 2007, s. 9-10.
26. Tao S, Symonds I. Menstrual disturbance. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2004; 14: 216-9.
27. Ryan KJ, Barbieri RL. The menstrual cycle. In: Ryan KJ, Berkowitz R, Barbieri RL (eds), *Kistner's gynecology*. Year Book Medical Publ, Chicago 1990, pp. 15-62.
28. Tabibzadeh SS. Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 437-9.
29. Espey LL, Halim IA. Characteristics and control of the normal menstrual cycle. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990; 17: 275-98.
30. Ferencyz A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 2003; 45: 1.
31. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 148.
32. Horbelt DV, Roberts DK, Parmley TH, Walker NJ. Ultrastructure of the microvasculature in human endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 174-83.
33. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. The synthesis of prostaglandins from persistent proliferative endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 284-9.
34. Wilansky DL, Greisman B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 673-4.
35. Claessens EA, Cowell CL. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 377.

36. Van Eijkeren MA, Christiaens GCML, Haspens AA, Sixma JJ. Measured menstrual blood loss in women with a bleeding disorder or using oral anticoagulant therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1261-3.
37. Edlund M, Blomback M, von Schoultz B, Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorder. *Am J Hematol* 1996; 53: 234-8.
38. Kouides PA. Evaluation of abnormal bleeding in woman. *Curr Hematol Repp* 2002; 1: 11-18.
39. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *The Lancet* 1998; 351: 485-9.
40. Hopkins MP, Androff L, Benninghoff AS. Ginseng face cream and unexplained vaginal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 159: 1121.
41. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J* 1984; 288: 7-8.
42. ACOG Committee Opinion. von Willebrand's disease in gynecologic practice. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76: 336.
43. Phillips MD, Santhouse A. Von Willebrand disease: Recent advances in pathophysiology and treatment. *Am J Med Scienc* 1998; 316: 77-86.
44. Werner EJ, Abshire TC, Giroux DS, et al. Relative value of diagnostic studies for von Willebrand disease. *J Pediatr* 1992; 121: 34-40.
45. Colafranceschi M, Taddei GL, Scarselli G, et al. Clinico-pathological profile of endometrial carcinoma in young women (under 40 years of age). *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10: 353-6.

46. Ash SJ, Farrel SA, Flowerdew G. Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med* 1996; 41:892-3.
47. Fortergill DJ, Brown VA. Histological sampling of the endometrium-a comparison between formal curretage and pipelle sample. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 99 : 779-80.
48. Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM. Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. *Endocrinology* 1992; 130: 3223-30.
49. Leone FP, Lanzani C, Ferrazi E. Use of strict sonohysterographic methods for preoperative assessment of submucous myomas. *Fertil Steril* 2003; 79: 998-1002.
50. Sylvestre C, Child TJ, Tulandi T, et al. A prospective study to evaluate the efficacy of two- and three-dimensional sonohysterography in women with intrauterine lesions. *Fertil Steril* 2003; 79: 1222-5.
51. Beksaç S, Hassa H, Ayhan A. *Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji*. 1. Basım, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2006, s.65-83
52. Market and Research International (MORI) *Women's health in 1990*. Market Opinion and Research International, 1990 (research study conducted on behalf of Parke-Davis Laboratories).
53. Falany JL, Falany CN. Regulation of estrogen sulfotransferase in human endometrial adenocarcinoma cells by progesterone. *Endocrinology* 1996; 137: 1395-401.
54. Gupride E, Gusberg S, Tseng L. Estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *J Steroid Biochem* 1976; 7: 891-6.

55. Haynes PJ, Hodgson H, Anderson ABM. Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 763-8.
56. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *Br Med J* 1996; 313: 579-82.
57. Gupride E, Gusberg S, Tseng L. Estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *J Steroid Biochem* 1976; 7: 891-6.
58. Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM. Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. *Endocrinology* 1992; 130: 3223-30.
59. Bishop PM, de Almeida JC. Treatment of functional menstrual disorders with norethisterone. *Br Med J* 1960; 1: 1103-5.
60. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
61. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol. A regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1134-39.
62. Bonduelle M, Walker JJ, Calder AA. A comparative study of danazol and norethisterone in dysfunctional uterine bleeding presenting as menorrhagia. *Postgrad Med J* 1991; 67: 833-6.
63. Buyru F, Yalçın O, Kovancı E. Danazol therapy in dysfunctional uterine bleeding(Turkish). *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1995; 58: 37-40.

64. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol, a regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1134-9.
65. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, et al. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 401-5.
66. Cameron IT, Leask R, Kelly RW, et al. The effects of danazol, mefenamic acid, norethisterone and a progesterone-impregnated coil on endometrial prostaglandin concentrations in women with menorrhagia. *Prostaglandins* 1987; 34: 99-110.
67. Cameron IT, Haining R, Lumsden MA, et al. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 85-8.
68. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, et al. Randomised comparative trial of the levonorgestrel releasing intrauterine device and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 592-98.
69. Bhatena RK. The long-acting progestogen-only contraceptive injections: an update. *BJOG* 2001; 108: 3-8.
70. Belsey EM. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception* 1988; 38: 181-206.
71. Fraser IS. A survey of different approaches to management of menstrual disturbances in women using injectable contraceptives. *Contraception* 1983; 28: 385-97.
72. Paul C, Skegg DC, Williams S. Depot medroxyprogesterone acetate. Patterns of use and reasons for discontinuation. *Contraception* 1997; 56: 209-14.

73. Cromer BA, Smith RD, Blair JM, et al. A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant(Norplant), medroxyprogesterone acetate(Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. *Pediatrics* 1994; 94: 687-94.
74. Guillebaud J. Contraception--past, present and future: a presentation given at the symposium to honour the retirement of Professor Martin Vessey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 21-8.
75. British National Formulary. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London 2002; 43: 372-94.
76. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin releasing intrauterine systems. *Seminars in Reproductive Medicine* 2001; 19: 355-63.
77. McGavigan J.C, Cameron I.T. The Mirena Levonorgestrel System. *Drugs of Today* 2003; 39: 973-84.
78. Mishell DR Jr. Intrauterine devices. In: Bardin CW, ed. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. St Louis: Mosby; 1997; pp. 285-92.
79. Lahteenmaki P, Allonen H, Kulmala Y. Endocervical cytological smear abnormalities (Papanicolaou class III-IV) during use of levonorgestrel IUD and copper-IUD (Nova T). *Leiaras Study Report* 1991; 1: 1206-9.
80. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 235-41.
81. Jones RL, Critchley OD. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 2000; 15: 162-72.

82. Phillips V, Graham CT, Manek S, McCluggage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology. *J Clin Pathol* 2003; 56: 305-7.
83. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46: 575-84.
84. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lahteenmaki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod* 1995; 10: 2390-4.
85. Brechin S, Cameron ST, Paterson AM. Intrauterine polyps-a cause of unscheduled bleeding in women using the levonorgestrel intrauterine system. Case Report. *Hum Reprod* 2000; 15: 650-2.
86. Barbosa I, Bakos O, Olsson S, Odland V, Johansson E.D.B. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42: 51-66.
87. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. 12 month report of an European multicenter study. *Contraception* 1987; 36: 169-79.
88. French RS, Cowan FM, Mansour D. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1218-25.
89. Xiao B, Zhou L, Zhang X, Jia M, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 41: 353-62.
90. Sivin I, Stern J, Coutinho E. Prolonged intrauterine contraception: a seven year randomized study of levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and copper Tcu 380Ag IUDs. *Contraception* 1991; 44: 473-80.

91. Croxatto HB, Ortiz ME, Valdez E. IUD Mechanisms of action. In: Bardin CW, Mishell DR Jr, eds. *Proceedings from Fourth International Conference on IUDs*. Newton, MA: Butterworth-Heinemann; 1994: 44-62.
92. Pekonen F, Nyman T, Lathteenmaki P. Intrauterine progestin induces continuous insulin-like growth factor-binding protein production in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 660-4.
93. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 690-4.
94. Nilsson CG, Luukkainen T, Diaz C, Allonen H. Intrauterine contraception with levonorgestrel: a comparative randomised clinical performance study. *Lancet* 1981; 1: 577-80.
95. Nilsson C, Allonen H, Diaz J. Two years experience with two levonorgestrel-releasing intrauterine devices and one copper-releasing intrauterine device: a randomized comparative performance study. *Fertil Steril* 1983; 39: 187-92.
96. Rönnerdag M, Odling V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 716-21.
97. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitte D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-12.
98. Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 76: 969-73.
99. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: A pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72: 505-8.

100. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68: 426-9.
101. Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999; 60: 173-5.
102. Silvin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 microgram/d and the copper Tcu 380Ag intrauterine contraceptive devices: A multicenter study. *Fertil Steril* 1994; 61: 70-7.
103. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: A multicentre casecontrol study. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 909-14.
104. Fayed YM, Tsibris JC, Langerberg PW, Robertson AL Jr. Human uterine leiomyoma cells: Binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor and insulin. *Labor Invest* 1989; 60: 30-7.
105. Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient. *Contraception* 1999; 60: 51-3.
106. Gillian A, Irvine T, Iain T. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Clinical Obstetric and Gynaecology*, 1999; 12:123-28.
107. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*. 2006; 12: 169-78.
108. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1991; 31: 66-70.

109. Jick H, Jick SS, Gurewich V. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
110. Samendra Nath Roy and Siladitya Bhattacharya , Benefits and Risks of Pharmacological Agents used for the treatment of menorrhagia, Department of Obstetric and Gynaecology , Aberdeen, UK; 2004.
111. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility* 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 1999: 149-53.
112. Barbieri RL, Osathanondh R, Ryan KJ. Danazol inhibition of steroidogenesis in the human corpus luteum. *Obstet Gynecol.* 1981; 57: 722-4.
113. Need JA, Forbes KL, et al. Danazol in the treatment of menorrhagia: the effect of a 1 month induction dose (200 mg) and 2 month's maintenance therapy (200 mg, 100 mg, 50 mg or placebo). *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1992; 32: 346-52.
114. Beaumont H, Augood C, Duckitt K. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 2: CD001017.
115. Shaw RW, Fraser HM. Use of superactive LHRH agonist in the treatment of menorrhagia. *Br J. Obstet. Gynaecol.* 1984; 91: 913-6.
116. Shaw RW, Duckitt K. Management of menorrhagia in women of childbearing age. In: Seth S, Sutton C, editors. *Menorrhagia*. Oxford: Isis Medical Media. 1999; 112: 79-96.
117. Turnbull AC, Rees MC. Gestrinone in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97: 713-5.

118. Rees MCP, DiMarzo V, Tippins JR, et al. LT release by endometrium and myometrium throughout the menstrual cycle in dysmenorrhoea and menorrhagia. *J Endoc.* 1987; 113: 291-5.
119. Cameron IT. Medical management of menorrhagia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1992; 2: 136-40.
120. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleedig. *Cochrane Systematic Review.* Oxford Update Software, 1998.
121. Hall P, Maclachlan N, Thorn N, et al. Control of menorrhagia by the cyclooxygenase inhibitors naproxen sodium and mefenamic acid. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94: 554-8.
122. Merck & Co. I. Hematology and Oncology: hemostasis and coagulation disorder [online]. [Accessed 2003].
123. Berkow R, Fletcher AJ, editors. *The Merck manual of diagnosis and therapy.* 15th ed. Rahway (NY): Merck & Co. 1987.
124. Okamoto S, Sato S, Takada Y, et al. An active stereo-isomer(trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic(antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med.* 1964;13: 177-85.
125. Thorsen S. Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation. Influence of omega-aminocarboxylic acids. *Biochim Biophys Acta* 1975; 393: 55-65.
126. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochim Biophys Acta* 1981; 673: 75-85.

127. Andersson L, Nilsson IM, Nilehn JE, et al. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol* 1965; 2: 230-47.
128. Andersson L, Nilsson IM, Colleen S. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 146: 642-58.
129. Dubber AH, McNicol GP, Douglas AS, et al. Amino Methyl Cyclohexane Carboxylic Acid (AMCHA), a new synthetic fibrinolytic inhibitor. *Br J Haematol* 1965; 11: 237-45.
130. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation* 1991; 84: 2063-70.
131. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 97: 390-9.
132. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 65-72.
133. Rybo G. Tranexamic acid therapy: effective treatment in heavy menstrual bleeding: clinical update on safety. *Therapeutic Advances* 1991; 4: 1-8.
134. Berntorp E, Follrud C, Lethagen S. No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thromb Haemost* 2001; 86: 714-5.
135. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA et al. Hysterectomy surveillance--United States, 1980-1993. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997; 46: 1-15.
136. Reich H, Ribeiro SC, Vidali A. Hysterectomy as treatment for dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999; 13: 251-69.

137. Goldrath MH, Fuller TA, Segal S. Laser photovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 14-9.
138. Vancaillie TG. Electrocoagulation of the endometrium with the ball-end resectoscope. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 425-7.
139. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, et al. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000.
140. Sowter MC, Lethaby A, Singla AA. Pre-operative endometrial thinning agents before hysteroscopic surgery for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000.
141. O'Connor H, Broadbent JAM, Magos AL, McPherson K. Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet* 1997; 29: 897-901.
142. Janssen CA, Scholten PC, Heintz APM. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 977-82.
143. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L. Menstrual blood loss, a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 45: 320-51.
144. Lobo RA, Picker JH, Wild RA, et al. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol* 1994; 84: 987-95.
145. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The postmenopausal estrogen/progestin intervention study; primary outcome in adherent women. *Maturitas* 1997; 27: 261-74.

146. Lethaby A, Farquhar C, Cook I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
147. Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial. *Br Med J* 1970; 4: 214-6.
148. Coulter A, Kelland J, Peto V, et al. Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. *Int J Technol Assess Health Care* 1995; 11: 456-71.
149. Lethaby A.E, Cooke I, Rees M. Progesterone/ progestagen releasing intrauterine system versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane systematic review*; Oxford, 1999.
150. Istre O, Philips D, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Central Hospital of Hedmark County, Hamar, Nonway* 2001; 76: 304-8.
151. Milsom I, Anderson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879-83.
152. Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N & Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 673-8.
153. Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 274-7.
154. Stewart A, Cummins C, Gold L. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 74-86.

155. Backman T, Huhtala S, Blom T, et al. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *BJOG* 2000; 107: 335-9.
156. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002; 65:129-32.
157. Boon J, Scholten PC, Oldenhove A, Heintz AP. Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT. *Maturitas* 2003; 25: 69-77.
158. Robinson GE, Bounds W, Kubba AA, Adams J, Guillebaud J. Functional ovarian cysts associated with the levonorgestrel releasing intrauterine device. *Br J Fam Plan* 1998; 14: 131-2.
159. Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel releasing intrauterine device on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Human Reprod* 1998; 13: 3379-3383.
160. Barrington JW, Bowen-Simpkins. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 614-16.
161. Hurskainen R, Juha T, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 273-8.
162. Onyeka BA, Rahman KM. Treatment of menorrhagia before hysterectomy in a district general hospital. A retrospective review. *J Obstet and Gynaec* 2001; 21: 64-66.

163. Fender G, Prentice A, Gorst T, et al. Randomised controlled trial of educational package on management of menorrhagia in primary care: the Anglia menorrhagia education study. *BMJ* 1999; 318: 1246-50.



TC.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

DR. EMRE ERDOĞDU'ya ait DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMA TEDAVİSİNDE LEVONORGESTREL SALGILAYAN İNTRAUTERİN SİSTEM VE ORAL TRANEKSAMİK ASİT ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI adlı çalışma , jürimiz tarafından oybirliği ile Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başhekim:

İmza

Klinik Şefi:

İmza

Üye:

İmza

Üye: