



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**ANORMAL UTERİN KANAMASI OLANLARDA ESTRADİOL
VALERAT/DİENOGEST VE LEVONORGESTRAL RAHİM İÇİ
ARAÇ KULLANIMININ, KANAMA MİKTARI VE UTERİN KAN
AKIMI BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gizem Kaplan
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**ANORMAL UTERİN KANAMASI OLANLARDA ESTRADİOL
VALERAT/DİENOGEST VE LEVONORGESTRAL RAHİM İÇİ
ARAÇ KULLANIMININ, KANAMA MİKTARI VE UTERİN KAN
AKIMI BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gizem Kaplan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fisun Vural

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimiz boyunca bizlerle değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşan sayın tez danışmanım ve klinik şefimiz Doç.Dr. Fisun Vural'a, 4 yıl boyunca bizlere bir baba gibi kol kanat geren Op. Dr. Gültekin Köse'ye, Başasistanımız Op. Dr. Ayşe Deniz Ertürk Coşkun'a,

Bizlere gerçekten birer abi-abla olan ve zamanında bizlerle aynı yollardan geçtiğini hiç unutmadan bizlere bildiklerini öğreten sevgili uzmanlarım Op. Dr. Emin Erhan Dönmez, Op. Dr. Ebru Sinem Torlak, Op.Dr.Hacer Kavak, Op.Dr. Gizem Akça Şensoy, Op.Dr.Hasene Özçam, Op.Dr.Murat Özdamar, Op.Dr.Gürsel Otlu'ya, Birlikte çalışmaktan her zaman gurur duyduğum yol arkadaşlarım, kader ortaklarım Dr. Sezgi Sezgin, Dr.Ayşe Derya Koç Topal ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin biricikleri sevgili çalışma arkadaşlarım hemşirelerimize, tüm kahrımızı çeken ve kliniğin eli ayağı sevgili personellerimize, bu tezin hazırlık sürecinde bana çok büyük yardımı olan güvenlik görevlimiz Serap ve sekreterimiz Zeynep hanıma, Perinatoloji rotasyonum boyunca benimle bilgilerini paylaşan ve bu hayattaki rol modelim olan Prof. Dr. Oya Demirci'ye ve kardeş hastane Zeynep Kamil ailesine,

4 yılda kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarım,

Beni hayatım boyunca hep destekleyen ve sonsuz bir emekle hep yanımda olan sevgili annem ve babam Zehra Kaplan ve Adem Kaplan'a, canımın diğer parçası güzel kardeşim Ahmet Cevdet Kaplan'a, başımı her belaya soktuğumda beni beladan kurtaran kız kardeşim Burcu Urcan Kaplan'a,

Hayatta en büyük mutluluk kaynaklarım olan kedilerim Sahlep ve Grace'e teşekkürlerimle.

Siz olmasanız bu kadar güzel başaramazdım!

Dr. Gizem Kaplan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
GRAFİK LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Normal Menstruel Siklus	3
2.2. Anormal Uterin Kanama.....	5
2.2.1. Tanımlar	5
2.2.2. Etiyoloji.....	7
2.2.3. Epidemiyoloji.....	11
2.2. 4. Tanı	12
2.2.5. Tedavi	14
2.3. Uterin Arter Doppleri.....	30
3. MATERYAL METHOD	34
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKÇA.....	59
8. ÖZGEÇMİŞ	65
9. EKLER.....	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Normal menstruel siklus değerleri	3
Tablo 2. PALM-COEIN sınıflaması	7
Tablo 3. Yaş gruplarına göre anormal uterin kanama sebepleri.....	12
Tablo 4. Progestinlerin etki mekanizmaları	24
Tablo 5. Unutulan ilaç çizelgesi	28
Tablo 6. Demografik ve menstruel siklus değerleri tablosu	39
Tablo 7. Menstruel siklus süresinin gruplar arası zamana bağlı değişim tablosu	41
Tablo 8. Adet süresinin gruplar arası zamana bağlı değişim tablosu	42
Tablo 9. Ped sayısının gruplar arası zamana bağlı değişim tablosu	43
Tablo 10. Hastaların adet öncesi lekelenme değişim tablosu.....	44
Tablo 11. Hastaların adet sonrası lekelenme değişim tablosu.....	45
Tablo 12. Yan etki tablosu	46
Tablo 13. Hb değerlerinin gruplar arası zamana bağlı değişim tablosu	48
Tablo 14. Uterus ve over volümlerinin değişim tablosu	49
Tablo 15. Uterin arter PI değeri ortalamaları tablosu.....	50
Tablo 16. Uterin arter RI değeri ortalamaları tablosu	50
Tablo 17. Uterin arter PS değeri ortalamaları tablosu.....	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. FIGO leiomyom sınıflandırması.....	9
Şekil 2. Mirenanın genel görünümü.....	19
Şekil 3. Mirenin uçlarının kapatılması.....	20
Şekil 4. Mirenanın boyunun ayarlanması	20
Şekil 5. Mirenanın uterin kavitedeki görünümü	21
Şekil 6. Mirena aplikatörünün geri çekilmesi	21
Şekil 7. Tedavi akış şeması	39



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Zamana bağı olarak menstruel siklus değişim grafiğı.....	40
Grafik 2. Zamana bağı olarak adet süresinin değişim grafiğı.....	42
Grafik 3. Kullanılan ped sayısının zamana bağı değişim grafiğı.....	42
Grafik 4. Zamana göre endometria kalınlık değeri değişimi	48



KISALTMALAR

AUK	: Anormal uterin kanama
AVM	: Arteriyovenöz malformasyon
D/C	: Dilatasyon küretaj
D	: Diastol sonu frekans
DMPA	: Depo medroksiprogesteron asetat
E2	: Estradiol
ED	: End diastolik volüm
EV/DN	: Estradiol valerat/dienogest
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Derneği)
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GNRH	: Gonadotropin releasing hormon
GTH	: Gestasyonel trofoblastik hastalık
Hb	: Hemoglobin
HCG	: Human chorionic gonadotropin
Hct	: Hematokrit
HIV	: Human immunodeficiency virus (İnsan immünyetmezlik virüsü)
HPV	: Human papilloma virüs
HRT	: Hormon replasman tedavisi
HT	: Hipertansiyon
ILGF	: İnsülin like growth factor (İnsülin benzeri büyüme hormonu)
LH	: Lüteinize edici hormon
LNG-RİA	: Levonorgestrelli rahim içi araç
LSIL	: Low grade skuamoz intraepitelyal lezyon
M/L	: Monosit lenfosit oranı
MCV	: Mean corpuscular volum (Ortalama hücresel hacim)
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar
PCOS	: Polikistik over sendromu

PDUS	: Power doppler ultrasonografi
PDW	: Platelet distribution width (trombosit dağılım genişliği)
PI	: Pulsatilite indeksi
PMS	: Premenstruel sendrom
PRL	: Prolaktin
PS	: Pik sistolik volüm
RDUS	: Renkli doppler ultrasonografi
RI	: Rezistans indeksi
RIA	: Rahim içi araç
SAT	: Son adet tarihi
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut kitle indeksi
VTE	: Venöz tromboemboli
WBC	: White blood cell (Lökosit)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada anormal uterin kanama sebebiyle estradiol valerat/dienogest veya levonorgestrel RİA uygulanan hastalarda menstrual kanama miktarlarının ve uterin arter doppler indekslerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Method: Bu çalışma anormal uterin kanamayla başvuran hastalardan tedavi olarak estradiol valerat/dienogest (EV/DN) veya levonorgestral RİA(LNG-RIA) planlanan hastalar seçilerek yapılmıştır. (n=93) Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında menstrual kanama düzenleri sorgulandı. Tedavi öncesinde ve tedavinin 1. ve 3. ayında yapılan ultrasonografi aracılığı ile hastaların uterus ve over volümleri, endometrial kalınlıkları, uterin arter doppler değerleri ölçüldü.

Bulgular: Hastaların tedavi başlangıcına göre 1. ve 3. ay kontrollerinde total menstrual siklus süresinin uzaması istatistiki olarak anlamlıdır. (p=0,001) Ped sayısında zamana bağlı olarak anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Hastaların tedavi sonrasında adet öncesi lekelenme şikayetlerinde anlamlı bir azalma olmuştur. (p=0,002) Gruplar arasında her iki tedavinin menstrual siklusu uzatması açısından, ped sayısı ve adet öncesi lekelenme şikayetlerinin gerilemesi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p>0.05) Uterus ve over volümleri açısından takip edilen hastalarda uterus volümünde azalma (p=0,014), sol over volümünde azalma (p=0,009) ve sağ over volümlerindeki azalma (p=0,005) anlamlı bulunmuştur. Endometrial kalınlık değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttur. (p=0,000) Ultrasonografi bulguları olarak Pulsatilite indeksi (PI), Rezistans indeks (RI), Pik sistolik volüm (PS) ve End diastolik volüm(ED) değerleri açısından hastalar değerlendirildiğinde PI değerinin tedaviye bağlı olarak zamanla artış gösterdiği belirlenmiştir.

Sonuç: Yaptığımız çalışmada hem EV/D hem LNG-RİA nın menstrual kanama şikayetlerini, endometrium kalınlığını, uterus ve over boyutlarını azalttığı bulundu. Ancak her iki tedavinin birbirine üstünlüğü gösterilemedi.

Anahtar Kelimeler: Anormal uterin kanama, uterin arter doppler, pulsatilite indeksi, pik sistolik akım

ABSTRACT

Objective: This study aimed to compare the amount of menstrual bleeding and uterine artery Doppler indexes in patients who received estradiol valerate/dienogest or levonorgestrel IUD due to abnormal uterine bleeding.

Materials and Methods: The study was conducted by selecting patients who were diagnosed with abnormal uterine bleeding and were treated with estradiol valerate/dienogest or levonorgestrel IUD. (n=93) The menstrual bleeding patterns of the patients were questioned before and after the treatment. Uterine and ovarian volumes, endometrial thickness, and uterine artery Doppler values were measured by ultrasound performed before the treatment and at the 1st and 3rd months of the treatment.

Results: Comparing total menstrual cycle lengths at the beginning of the treatment and at 1st and 3rd month controls, there was statistically significant prolongation. ($p=0.001$) A significant decrease was observed in the number of pads over time. There was also a significant decrease in the complaints of premenstrual spotting after the treatment. ($p=0.002$) There was no significant difference between the treatment groups in terms of regression of complaints, number of pads, and menstrual cycle length. ($p>0.05$) There was statistically significant decrease in uterine volume ($p=0.014$), left ovarian volume ($p=0.009$), right ovarian volumes ($p=0.005$), and endometrial thickness ($p=0.000$) after treatment. Considering ultrasonography findings such as Pulsatility index (PI), Resistance index (RI), Peak systolic volume (PS) and End diastolic volume (ED) it was determined that the PI value increased after treatment.

Conclusion: Treatment of abnormal uterine bleeding with both EV/DN and LNG-IUD was effective and a decrease in menstrual bleeding complaints, decrease in endometrial thickness and uterine volume and ovarian volumes was observed. However, the treatments were not found to be superior to each other.

Keywords: Abnormal uterine bleeding, peak systolic, flow pulsatility index, uterine artery doppler

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anormal uterin kanama; menstruasyon kanamasının hacim, sıklık ve düzen açısından normalin dışında olmasıdır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda sıklıkla görülen bir problemdir. Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine olan başvuruların önemli bir kısmını anormal uterin kanamalı hastalar oluşturmaktadır. Başvuran hastaların sıklıkla şikayetçi olduğu durumlar; miktarı ve sıklığı artmış kanamalar, beklenen menstruasyon dönemi dışında oluşan ara kanama ve lekelenmeler, kanama yoğunluğuna bağlı olarak gelişen anemi sonucu halsizlik ve sürekli olan kanamalar sebebiyle hayat kalitesinde düşmelerdir. [1]

Anormal uterin kanama ile başvuran hastalar detaylı anamnez ve fizik muayene sonrası organik patoloji olup olmamasına göre ikiye ayrılır. Tedavi planı etyolojiye yönelik yapılmaktadır. Organik patolojilerde nedene yönelik tedaviler uygulanırken organik patolojisi olmayan hastalara rutinde kullanılan ve ulusal/uluslararası rehberlerde yer alan tedavilerden biri başlanır. Cerrahi tedavi yöntemleri dışında, birçok medikal tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu tedaviler kombine oral kontraseptifler, progestinler, traneksanamik asit veya levonorgestrel içeren rahim içi araç (LNG-RİA) sistemleri gibi tedavilerdir. Kronik anormal uterin kanama vakalarında estradiol valerat veya levonorgestrel RİA kullanımı etkin yöntemlerdir. [2]

Levonorgestrel içeren rahim içi araç (LNG-RİA/Mirena®) 52mg levonorgestrel içeren ve anormal uterin kanamalı hastalarda kanamaları azaltmak amacıyla kullanılan etkili tedavi yöntemlerinden biridir.

Estradiol valerat/dienogest preparatı(EV/DN)(Qlaira®) hormon içeren 26 tablet ve hormon içermeyen 2 tabletten oluşan 28 tabletlik bir ilaçtır. Oral olarak kullanılan bu kontraseptif ilaç da anormal uterin kanama tedavisinde etkin ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Yapılan geçmiş çalışmalarda anormal uterin kanaması tedavisi alanlarda uterin arter doppler indekslerinde değişimler olabileceği bulunmuştur. EV/DN ve LNG-RİA kullanıcılarının uterin arter doppler akımları ve kanama miktarlarının

araştırıldığı bazı çalışmalara olmakla birlikte EV/DN ve LNG-RİA karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu alışmada AUK sebebiyle EV/DN veya LNG-RİA uygulanan hastalarda menstrual kanama miktarlarının ve uterin arter doppler indekslerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.NORMAL MENSTRÜEL SIKLUS

Normal menstruel siklusu bilmek anormal uterin kanamayı da doğru tanımlamayı sağlar. Tablo1'de normal menstruel siklus ve normalin dışındaki değerler gösterilmiştir.

Tablo 1: Normal menstruel siklus değerleri

<i>Özellik</i>	<i>Parametre</i>	<i>Sınırlar</i>
Kanama gün miktarı	Normalden uzun	8 günden fazla
	Normal sınırlarda	4-8 gün arası
	Normalden kısa	4 günden kısa
Menstruasyon sıklığı	Normalde sık	24 günden kısa süren siklus
	Normal sıklıkta	24-38 gün arası siklus
	Normalden seyrek	38 günden uzun siklus
Kanamanın miktarı	Şiddetli miktarda	80ml den fazla
	Normal miktarda	5-80 ml arası
	Hafif miktarda	5 ml den az
Menstruasyon düzeni	Düzenli	+/- 2-20 gün
	Düzensiz	+/- 20 günden fazla

Bu değerler birçok ülkedeki kadınların menstruasyon düzenleri incelenerek oluşturulmuş olup normal değerler 5. ile 95. persentil arasında olarak kabul edilmiştir.

Menstruel siklusta endometriumun geçirdiği değişiklikler 4 ana evreye ayrılır. Bu evreler sırasıyla proliferasyon, sekresyon, menstruasyon ve rejenerasyon evresidir. Endometriumdaki bu değişiklikler temel olarak östrojen ve progesteron etkisi ile oluşur. Menstruasyon sırasında endometriumun fonksiyonel tabakası dökülerek geriye sadece bazal tabaka kalır. [3]

Proliferasyon Fazı

Menstruel kanamaların başladığı ilk gün siklusun birinci günüdür. Bu kanama ile bazal tabaka hariç tüm endometrium dökülür. Kanamalar başlamadan 5-6 gün önce östradiol, progesteron ve inhibin azalır, FSH seviyeleri artar. Foliküller

geliştikçe artan östrojene bağlı olarak fonksiyonel tabaka kalınlaşır. Bu kalınlaşma implantasyona hazırlık oluşturur. Stroma ve glandlar büyür, spiral arteriyoller uzar. Tüm bu hazırlıkların olduğu evreye proliferasyon fazı denir. Artan östrojene bağlı olarak FSH azalır ve östrojen belli bir düzeye geldiğinde LH artmaya başlar. LH tetiğinin çekilmesinden 24-36 saat sonra ovulasyon olur. LH in maksimum değere ulaştığı noktadan ortalama 12 saat sonra ovulasyon olması beklenir. [4]

Sekresyon Fazı

Ovulasyondan 48-72 saat sonra progesteron artışına bağlı olarak endometrium değişmeye başlar ve sekretuar faza girer. Bu fazda hücreler üzerinde hem östrojen hem progesteronun etkisi görülür. Bu evrede bezlerin salgıları artar, endometriumda damarlanma artışı olur. Spiral arteriyoller iyice uzar, stroma ödemli bir hal alır. Bu fazın süresi sabit olarak 14 gündür. Diğer tüm fazların süresi değişebilir ancak sekresyon fazının süresi sabittir.

Menstruasyon Fazı

İmplantasyon oluşmazsa menstruel kanamadan 3-4 gün önce korpus luteum geriler. Bu dönemde sekresyonlar durur ve fonksiyonel tabaka düzensiz bir şekilde yıkılmaya başlar. Aynı zamanda endometrium üzerindeki östrojen ve progesteron desteği de çekilir. Östrojen ve progesteronda ani çekilme spiral arteriyollerin vazospazmına neden olur. Bu kasılmaları prostoglandin ve lökotrienler sağlar. Prostoglandin nedeniyle endometriumda nekroz ve kanama oluşur. İlk nekroz spiral arteriyollerin duvarında görülür. Ortama gelen kan azalır ve doku ölümü gerçekleşir. Yüzeydeki endometrial hücreler pıhtı halinde kan ile beraber atılır, bu kanama menstruasyon kanamasıdır. Böylece endometrium ince bir hale gelir.

Endometriumun yaklaşık 3te 2si menstruasyon kanaması sırasında dökülür. Dökülmeden kalan bazal tabaka baziller arter tarafından beslenmektedir. Menstruel kan %75 oranında arteriyel orijinlidir. [5]

2.2. ANORMAL UTERİN KANAMA

2.2.1. Tanımlar

Anormal uterin kanama normal menstruasyon düzeninden sapma durumlarını kapsar. Tıbbi terminolojide tarih boyunca anormal uterin kanamaya farklı isimler verilmiştir.

Endometriumda bazal ve fonksiyonel tabakalar bulunmakta olup bazal tabaka fonksiyonel tabakayı geliştiren depo görevi görmektedir. Bazal tabakada bulunan bazal arterler hormon seviyesi değişimlerine fonksiyonel tabakaya göre daha duyarsızdır. Fonksiyonel tabakada bulunan spiral arterler ise hormon seviyesindeki değişimlerden etkilenir.

Östrojen ve progesteronun miktarının azalması ile bu çekilmeye bağlı olarak lizozomal membranlar stabilitesini kaybeder. Bunun sonucunda proteinazlar, kollajenaz, prostoglandin sentetaz ve elastaz salgısı artar. Trombositler agregre olur ve fibrinler oluşur. Damarlarda vazokonstriksiyon olur. Böylece fonksiyonel tabaka sindirime uğrar ve geriye bazal tabaka kalır. Fonksiyonel tabakadaki trombüs oluşumu sayesinde kanama durdurulur.

Anormal uterin kanamanın birçok sebebi vardır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine sıklıkla başvuru sebebi olmaktadır. Bu başvuruların neredeyse %30-40 ı anormal uterin kanama kaynaklıdır.

Terminolojide farklı isimlerle anılması dolayısıyla anormal uterin kanamanın tanımlanmasında birtakım karışıklıklar olmuştur. Bu isimlendirmelerden bazıları aynı anlamlara gelse de bazıları yakın anlamlı olup tam tanımlı kapsamamakta ya da benzer ifadeler isimlendirmede karışıklık olmasına yol açmaktadır. Eski terminolojide kullanılan bazı terimlerin anlamlarına bakacak olursak:

Oligomenore: menstruel siklus sıklığının azalması

Polimenore: menstruel siklus sıklığının artması

Amenore: menstruel siklusun olmaması

Metroraji: menstruasyonun düzensiz olması

Menoraji (hipermenore): 80 ml den fazla ya da 7 günden uzun süren menstruel siklus Anlamlarında kullanılmışlardır.

Bu tanımlamaları kullanırken bilim insanları arasında tam olarak anlaşılamadığı için yanlış anlamlarda kullanıldığı olmuştur. Tıbbi literatürdeki bu

karmaşık ve belirsiz durum sebebiyle 2011 yılında International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından tüm bu terimlerin yerine daha doğru ve kullanışlı tanımlar belirlenmiştir. Örneğin eskiden düzensiz menstruasyonu ifade etmek için kullanılan metroraji terimi yerine ise intermenstruel kanama terimi kullanıma girmiştir. [6]

80 ml den fazla ya da 7 günden uzun süren menstruel siklus durumlarında kullanılan menoraji ya da hipermenore tanımı yerine günümüzde daha net bir kavram olan ağır menstruel kanama terimi kullanılmaktadır.

Eskiden literatürde kullanımda olan ve anlam karmaşasına yol açan terimlerden biri de disfonksiyonel uterin kanama terimidir. Bu terim de kullanımı tavsiye edilmeyen terimlerden biridir. Disfonksiyonel uterin kanama terimi esasen altta yatan organik patoloji bulunamayan anormal uterin kanamalar için kullanılmaktaydı. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından yapılmış olan yeni sınıflama tüm etiyolojiye göre sınıflama yaparak anlam karmaşasını ortadan kaldırmıştır.[7]

Reproduktif çağıdaki kadınlarda normal menstruasyon sıklığı 24 ile 38 gün arasında değişmektedir. Eğer 24 günden daha sık olan bir menstruel siklus söz konusu ise “sık menstruel kanama” olarak adlandırılır. Normal bir menstruel siklus 4 ile 8 gün arasında sürer. Eğer bu süre 8 günü geçiyor ise buna “uzamış menstruel kanama” denir. Anormal uterin kanama semptomların var oluş süresine göre akut ve kronik olarak da sınıflandırılabilir. Uterin korpustan orijin alan, en az 6 aydır süren, fazla miktar ve sıklıkta olan, düzensiz ve uzun süren anormal uterin kanamalar kronik olarak sınıflandırılır.

Anormal uterin kanama sebebiyle polikliniğe başvuran hasta grubunda en sık olarak şiddetli menstruel kanama tipi görülmektedir. Şiddetli menstruel kanama dendiği zaman hastanın bir menstruel siklusa 80 ml den fazla kanadığı anlaşılmaktadır. Bu miktardaki bir kanamada hastanın yaşam kalitesi çok fazla düşmekte, sosyal ilişkileri, fiziki durumu ve ruh sağlığı da kötü etkilenmektedir. Ancak bu kanama miktarının 80 ml den fazla olduğunu belirlemek zordur. Bunu anlayabilmek için hastalara görsel kanama değerlendirme kartları gösterilerek işaretleme yaptırılmaktadır. İşaretleme yapılan bu kartta hasta kullandığı ped veya tampon sayısını, kullandığı pedin ne kadar kanla dolduğunu, koagulum düşürme

durumunu not eder. Bu yöntem tamamıyla objektif bir yöntem değildir. Yine aynı kartta anemi semptomları olan baş dönmesi, halsizlik, çarpıntı gibi durumlar da not edilmektedir.

İntermenstruel kanama olarak adlandırılan ve menstruel sikluslar arasında kanamalar olması durumu ile prezente olan hastalarda bu kanamalar menstruel siklus olarak görülmez ve menstruasyon dışı kanama olarak değerlendirilir. Böyle durumlarda alt genital sistemin diğer kanama sebepleri arasında olan vajen ve serviks değerlendirilerek olası kanser ihtimali göz ardı edilmemelidir. [8]

2.2.2.Etiyoloji

Anormal uterin kanamanın altında yatan pek çok sebep bulunmaktadır. Etiyolojiyi belirlemek tedavinin başlangıç noktasıdır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından anormal uterin kanamanın tanımı ve sınıflandırılması yeniden yapılmıştır. Sınıflandırmada yer alan etiyoloji kriterleri baş harfleri alınarak PALM-COEIN kısaltması oluşturulmuştur. Bu sınıflamada PALM bir grubu COEIN diğer grubu temsil etmektedir. PALM olarak kısaltılan grupta daha çok organik patolojiler, COEIN denilen grupta organik olmayan patolojiler yer almaktadır.[9] PALM-COEIN sınıflaması aşağıda tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2: PALM-COEIN sınıflaması

Organik nedenler (PALM)	Organik olmayan nedenler (COEIN)
Polipler	C/Koagulopatiler
Adenomyozis	Ovulatuvar disfonksiyon
Leiomyomlar	Endometrial nedenler
Maligniteler	İatrojenik nedenler
	N/ sınıflandırılmayan

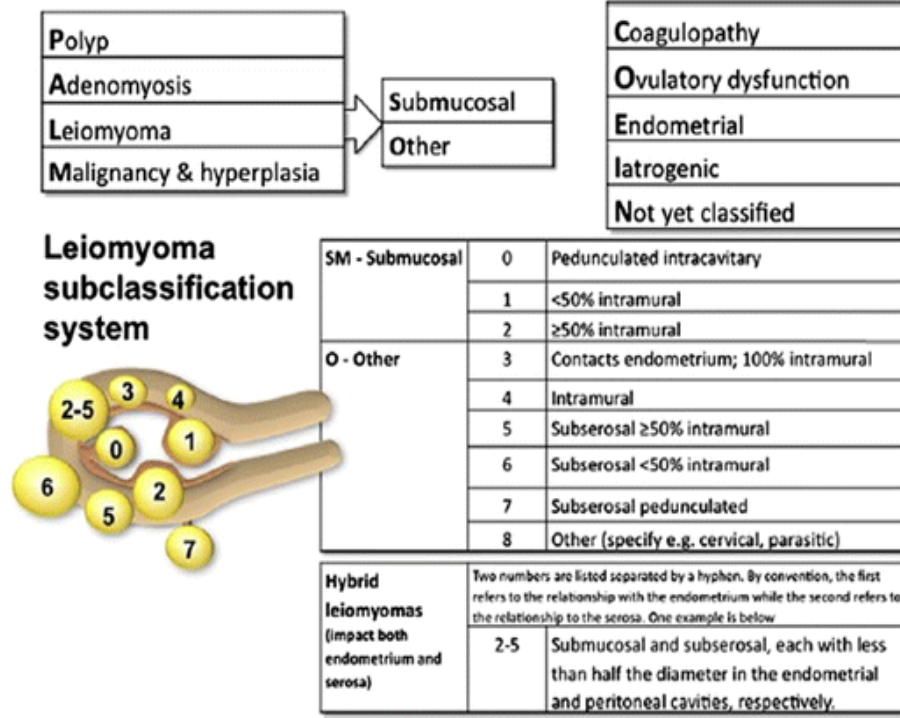
1. Polipler: Uterusta endometrial boşlukta ya da servikal kanalda bulunan ve endometriuma ait olan hücrelerdeki artış nedeniyle olan saplı ya da sapsız yapılara polip denir. Bu yapılar endometrial glandlar ve fibrotik stromadan oluşur. Poliplerin büyük bir kısmı benign olsa da nadiren %5 kadar bir kısmı malign özellik

gösterebilir. Polip oluşumu için beden kitle indeksinin fazla olması, ileri yaş ve tamoksifen preparatı kullanımı risk teşkil etmektedir.

Menapoz öncesi dönemdeki kadınlarda endometrial ya da servikal polipler yüksek oranda semptom göstermezler. Ancak polikliniğe anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda yapılan vajinal muayene, ultrasonografi ya da histeroskopi sonucunda bu hastaların %10-20 sinde polip saptanmaktadır. Ultrasonografide hiperekojen görünümde dirler. [10]

2. Adenomyozis: Myometrium içerisinde endometrium kaynaklı bez ve stroma dokusunun bulunması durumuna adenomyozis denir. Uterin endometriozis olarak da kabul edilmektedir çünkü endometriozis ile ortak bir mekanizma ile oluştukları düşünülür. İlk olarak 1860 yılında Rokitansky isimli bilim insanı tarafından tanımlanmıştır. Esas tanı patoloji ile konulur ancak poliklinik sırasında yapılan transvajinal ultrasonografi ya da MR ile de tanıyı doğrulamak mümkündür. Adenomyozisli hastalar polikliniğe menstruasyon sırasında sıklıkla fazla miktarda kanama ve ağrı ile başvururlar. Bunun dışında hastalar abdominal kramp, bulantı ve kusma, menstruasyon sırasında büyük pıhtı düşürme, şişkinlik hissinden bahsederler. Ancak hastaların yaklaşık %30unda klinik bir belirti görülmeyebilir. Genellikle hastalar 40-50 yaş aralığındadır. Bu hastalarda uterus normalden iri ve yumuşaktır. [11]

3. Leiomyomlar: Leiomyomlar uterusun düz kaslarından kaynaklanan ve iyi huylu olan bir tümör çeşididir. Leiomyomları bulunduğu yere, sayısına ve büyüklüğüne göre sınıflandırabiliriz. FIGO tarafından yapılmış olan bu sınıflamada myomun subseröz, intramural ve submüköz olma durumu göz önünde bulundurulmuştur. Yapılmış olan bu sınıflandırma şekil 1’de gösterilmiştir. [12]



Şekil 1: FIGO leiomyom sınıflandırması [12]

Kadınlarda en sık görülen pelvik alan tümörü olan leiomyomlar şiddetli anormal uterin kanamaya, ara kanamaya, idrar kaçırmaya ve kabızlık problemlerine, şişliklik hissine, ağrıya ve infertiliteye sebep olabilir. Bu nedenle özellikle semptomatik olan hastalarda ya da asemptomatik olsa dahi büyük boyutlara ulaşan leiomyomlarda mutlaka tedavi uygulanmalıdır.[13]

4. Malignite: Endometriumda bulunan bezlerin şekil ve boyutlarındaki değişimlere göre ve glanduler stromal hücrelerin birbirine oranına göre endometrial hiperplazi tanısı konulur. Bu tanı histopatolojik olarak konulmaktadır. Kronik olarak östrojene olan maruziyetin progesteronla karşılanmadığı durumlarda ortaya çıkar. Genellikle bu durumu menapoz sonrası kadınlarda görsek bile bazen menapoz öncesi dönemdeki kadınlarda da görülebilmektedir. Endometrial hiperplazi bazen karsinoma dönüşebilir. Bu nedenle ultrasonografik olarak endometrium kalınlığı tespit edilen hastalarda ya da 45 yaş üzeri anormal uterin kanaması olan kadınlarda mutlaka malignite riskini ekarte etmek için endometrial örnekleme yapılması gerekir. Malignite olduğu tespit edilen hastalarda tiplendirme WHO ya da FIGO klasifikasyonuna göre yapılır.[14]

5. Koagülopati: Herhangi bir nedenle hemostazı bozan tüm durumlar koagülopati olarak isimlendirilir. Şiddetli bir anormal uterin kanama ile gelen hastalarda mutlaka koagülopati olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve kanama bozukluğu açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda alttan yatan sebebin genetik bir kanama bozukluğu olma ihtimali %24 tür. En sık olarak von Willebrand hastalığına rastlanır. Özellikle ilk adetten bu yana olan şiddetli kanamalar bizi koagülopati yönünden uyarıcı olmalıdır. [15]

Trombositopeni ya da trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda nonsteroid antiinflatuar kullanımı önerilmez. Tedavide hormonal kontraseptifler ilk seçenektir.

6. Ovulatuvar disfonksiyon: Ovulasyonun düzensiz oluşu ya da hiç olmayışı ovulatuvar disfonksiyon olarak tanımlanır. Menapoza yaklaşan kadınlarda luteal fazın bozulması sonucu ovulatuvar disfonksiyon meydana gelir. Ovulasyonun bozulması sonucunda luteal fazın da bozulmasına bağlı olarak foliküller erken olgunlaşır. Erken olgunlaşan foliküller östrojen seviyelerini artırır. Sonuç olarak menstruel sikluslar düzensizleşir, kanamalar ya çok az ve seyrek olur ya da aşırı şiddetli hale gelir.

Ovulatuvar disfonksiyon yaşayan bir başka hasta grubu da adolesanlardır. Nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da bu durumdan genelde olgunlaşmamış hipotalamo-hipofizier aks suçlanmaktadır. Bu aksı bozan diğer durumlar da karşımıza ovulatuvar disfonksiyon olarak çıkar. Örneğin; obezite, aşırı kilo kaybı, anoreksiya, çok fazla egzersiz yapmak, polikistik over sendromu (PCOS), stres, hiperprolaktinemi gibi. [16]

7. Endometrial nedenler: Düzenli menstruasyonu olan yani normal ovulatuvar siklusa sahip kadınlarda anormal uterin kanamanın başka bir sebebinin bulunmadığı durumlarda nedenin endometrium olduğu düşünülür. Temel prensibi tam olarak bilinmese de endometriumda hemostazı bozan plazminojen aktivatöründe artış, endotelin-1 de azalma, prostoglandin F2 alfa da azalma suçlanmaktadır. Yine bir diğer sebep olan endometritler de endometrial nedenler grubu altında yer almaktadır. Bu sebeple oluşan anormal uterin kanamalarda sikluslar ovulatuvardır.[9]

8. İatrojenik nedenler: Tedavi amaçlı kullanılan durumların yol açtığı anormal uterin kanama sebepleri bu grupta yer alır. Rahim içi araçlar, hormon kullanımı, psikiyatrik ilaçlar buna örnek verilebilir.

Özellikle bakırlı RİA kullanan hastalarda endometriumda damarlanma artışı, konjesyon ve dejenerasyon mevcuttur. Tedavide nonsteroid antiinflamatuvarlar tercih edilebilir. Kanamalar medikal tedaviye cevap vermezse RİA çıkarılmadan endometrial örnekleme yapılabilir. [12]

Kombine oral kontraseptiflere bağlı kanamalar sık görülmekte olup kullanımın ilk aylarında daha fazladır. 6 aylık düzenli kullanım sonrası şikayetler %90 geriler. Şikayetlerin devamı halinde farklı bir preparat kullanımı tercih edilebilir.

9. Sınıflandırılmayan nedenler: Yukarıda saymış olduğumuz tüm nedenlerin dışlandığı durumlarda anormal uterin kanamalar sınıflandırılmayan nedenlere bağlanır. Bunlar oldukça nadir görülen ve mekanizması tam anlaşılamamış olan durumlardır. Örneğin geçirilmiş sezaryenlere bağlı olarak uterusda oluşan istmosel, arterioyovenöz malformasyonlar (AVM) bu gruba girer. Bu grupta bulunan nedenler bilimin ilerlemesine bağlı olarak ilerleyen yıllarda farklı bir isimde sınıflandırılabilir.

Edinsel AVMLer genelde sezeryan veya küretaj sonrası endometriumda travma, kanserler, RİA kullanımı ve gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) kaynaklıdır. Nadiren görülür ve genelde uterusun fundusunda bulunur. Genelde hastalar polikliniğe geçirilmiş bir uterin cerrahi sonrası gelişen anormal uterin kanama ile başvururlar. Ultrasonografide dopplerde artmış damar boyutları ve ters akım tanımı doğrular. [17]

2.2.3. Epidemiyoloji

Anormal uterin kanama toplumda kadınlar arasında son derece yaygın ve kadın doğum polikliniklerine bu sebepten çok fazla başvuru olmaktadır. Anormal uterin kanamalı kadınların hayat kalitesi düşmekte, sosyal hayatta sorunlar yaşamakta, cinsel hayatlarında problemler oluşmaktadır. Ayrıca fiziksel olarak kanamanın getirmiş olduğu halsizlik, yorgunluk ve diğer fiziki rahatsızlıklar

hastalarda sıkıntı yaratmaktadır. Aynı zamanda kadın doğum polikliniklerine olan başvuru sayısı sebebiyle sağlık sisteminde ciddi bir yük oluşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan istatistikte anormal uterin kanamadan her yıl etkilenen kadın sayısı 18-50 yaş arasında 1000'de 53 tür. Sıklıkla reproduktif çağda görülse de her yaştan kadını etkilemektedir. Her yaş grubunda altta yatan etiyolojinin sıklığı değişmektedir.[2] Örneğin adolesanlarda anormal kanamanın en sık nedeni anovulatuvar sikluslar iken postmenapozal dönemde en sık polipler karşımıza çıkar. Yaş gruplarına göre etiyoloji sıralaması tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Yaş gruplarına göre anormal uterin kanama sebepleri

Yenidoğan	Prepuberte	Adolesan	Reproduktif çağ	Perimenapoz	Postmenapoz
Maternal	Vulvovajinitler	Anovulasyon	Ekzojen hormon kullanımı	Anovulasyon	Endometrial atrofi ve HRT
Östrojen çekilmesi	Yabancı cisim, travma	Ekzojen hormon kullanımı	Gebelik	Leiomyomlar	Endometrium kanseri
	Puberte prekoks	Koagülopati	Anovulasyon	Servikal ya da endometrial polipler	Endometrial polip
	Rabdomiyosarkom	Gebelik	Leiomyomlar	Tiroid disfonksiyonu	Diğer tümörler
		Enfeksiyonlar	Servikal ya da endometrial polipler	Kanserler	
			Tiroid disfonksiyonları		

2.2.4. Tanı

Anormal uterin kanama ile gelen hastada doğru tanı koyabilmek için detaylı anamnez alınması çok önemlidir. Anamnezin ardından detaylı olarak yapılan fizik muayene ve jinekolojik muayene ile hastaya tanı koyulmaya çalışılır. Reproduktif çağda anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda gebelik ihtimali mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

Reproduktif çağda gebe olmadığı kanıtlanan hastalarda anormal uterin kanama durumlarında hastanın kanamasının sıklığı, düzeni, miktarı değerlendirilmelidir. Aynı zamanda özgeçmişi, soygeçmişi iyi sorgulanmalıdır. Obstetrik ve jinekolojik geçmişi sorgulanmalı, gebelik sayısı, düşük ve kürtaj sayısı, dış gebelik ve mol gebelik öyküsü, ilk mens olduğu yaş, adet düzeni, son adet

tarihi(SAT) sorulmalıdır. Postkoital (ilişki sonrası) kanama olup olmadığı teyit edilmelidir. Hastaya gebelikten nasıl korunduğu mutlaka sorulmalıdır.

Anamnez alınırken hemostaz bozukluğu durumu, ailede koagulopati varlığı, ilk adetten beri aşırı yoğun kanama durumu, altta yatan sebep ya da travma olmadan vücudun farklı yerlerinde kanama bulguları, morluklar olup olmadığı sorulmalıdır. Yine diğer sistemlerle ilgili kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır.

Fizik muayene esnasında hastanın vitalleri alınmalıdır. Batın muayenesi yapılmalıdır. Pelvik muayene esnasında özellikle kanamanın kaynağının uterus olup olmadığına dikkat edilmelidir. Vajinal muayenede herhangi bir yabancı cisim, lökore varlığı, travma, servikal polip varlığı ya da ektropion varlığı incelenmelidir. Bimanuel muayene ile douglas boşluğu, perine ve rektum değerlendirilir.

Laboratuvar incelemelerinde ilk dışlanması gereken durum gebelik olduğu için mutlaka beta hCG istenmelidir. Anormal uterin kanamanın anemi yapıp yapmadığını değerlendirmek için hemogram istenmeli, istenen hemogramda hemoglobinin değerinin yanı sıra kanama bozuklukları için önemli olan trombosit sayısı da değerlendirilmelidir. Yine kanama bozuklukları için koagülasyon testleri istenmelidir. Endokrin bozuklukları değerlendirmek için tiroid fonksiyon testleri (TSH, T3, T4), prolaktin (PRL), FSH, LH ve östrodiol (E2) seviyeleri duruma göre istenebilir.

Endometriumun patolojik olarak örneklenmesi anormal uterin kanamanın altta yatan nedenlerinden olabilen endometrial hiperplazi ve malignitelerin dışlanması için önemlidir. Bu örneklemede ayrıca polipler, intrakaviter myomlar da tanı alabilir. 45 yaşından büyük kadınlar anormal uterin kanama ile başvurduğunda mutlaka endometrial örnekleme yapılmalıdır. 45 yaşından küçük hastalarda ise karşılanmamış östrojen varlığında (obezite, PCOS) yine endometrial örnekleme yapılmalıdır. [18]

Pelvik USG ile uterin kavite, uterus myometriumu, overler, adneksler, douglas ayrıntılı olarak görüntülenir. Reprodüktif çağda endometrial kalınlık ölçümü çok yüksek değerler olmadığı sürece anlamlı olmasa da postmenapozal hastalarda 4 mm üzerindeki değerler endometrial örnekleme gerektirir.[19] Günümüzde son yıllarda çok tercih edilen bir yöntem olmasa da kavite içi bir patolojiden şüphelenildiğinde salin infüzyon sonografi uygulanabilir. Bu yöntemle kavite içerisi

salin ile şişirilerek USG yapılır ve verilen sıvı sayesinde kavite içerisinde bulunan patolojiler daha net değerlendirilir. [20]

Ultrasonografi ile tanı konulan kavite içi lezyonlarda altın standart kavite içerisini net bir şekilde görüntülemeye olanak veren histeroskopidir. Ofis histeroskopi ile kavite içi görüntülenirken, operatif histeroskopide aynı zamanda lezyona müdahale etme olanağı vardır. Fakat operatif histeroskopi anestezi gerektiren bir durum olduğu için ilk yöntem olarak tercih edilmez,[21] öncelikle ultrasonografi yapılır. Yine tanı koyulurken daha ileri bir yöntem olan MR da malign lezyonların takibinde kullanılabilir.

2.2.5. Tedavi

Anormal uterin kanamayı tedavi edebilmek için altta yatan nedeni bilmek gerekir. Tedavi nedene yönelik yapılmaktadır. Tedavinin amacı hem kanamayı durdurmak hem de bu kanamaların getirdiği semptomları yok etmektir. Tedavi genel olarak medikal ve cerrahi tedaviler olarak 2 grupta toplanabilir. Özellikle çocuk istemi olan ya da cerrahi olmaya engel durumu olan, cerrahi istemeyen hastalarda medikal tedaviler elimizdeki tek seçenektir. Modern tıpta anormal uterin kanama tedavisinde kullanılan pek çok medikal tedavi preparatı bulunmaktadır. Bu tedavilerin hangisinin kullanılacağına hastanın yaşı, çocuk istemi, ek hastalıkları ve kullandığı diğer ilaçlar, allerjileri, sigara kullanımı, altta yatan nedenin hangisi olduğuna göre karar verilir. Medikal tedavilerle başarı sağlanamadığında cerrahi yöntemler düşünülmelidir. Bazı hastalar tarafında cerrahi tedavi kesin çözüm olarak görülür ancak cerrahinin getirmiş olduğu komplikasyon riskleri ve morbidite durumu unutulmamalıdır. Bu nedenle medikal tedavi başarısızlığında cerrahinin gündeme gelmesi daha doğru bir yaklaşımdır. [22]

Medikal tedaviler hormonal olan ve hormonal olmayan tedaviler olarak ikiye ayrılır.

Hormonal tedaviler

1. Progestinler

- Siklik oral progestinler
- Kontinu uzun süreli progestinler
- İntramuskuler sistemik progestinler

- Levonorgestrelli rahim içi araç (LNG-RİA)
- 2. Kombine oral kontraseptifler
- 3. Androjenler
- 4. GNRH analogları

Hormonal olmayan tedaviler

1. Non steroid antiinflamatuvarlar
2. Antifibrinolitikler

Cerrahi tedaviler

Full küretaj, endometrial ablasyon, uterin arter embolizasyonu ve son seçenek olarak histerektomidir. [22]

1. Hormonal tedaviler:

1.a Progesterinler: Anovulatuvar sikluslar sebebiyle oluşan karşılanmamış östrojen endometriumun kalınlaşmasına ve irregüler kanamalar oluşmasına sebep olur. Karşılanmamış östrojen sonucu oluşan progesteron açığı doğal progesteronların etkisini taklit eden progesterinler ile kapatılmaya çalışılır. Östrojenleri karşılayacak progesteron ortamda olduğunda endometriumdaki kalınlaşma durur ve kanamalar düzenli hale gelir.

Progesterinler doğal ve sentetik olarak iki gruba ayrılır. Doğal formları bitkilerden ya da hayvanların overlerinden elde edilir. Ancak elde edilen bu saf progesteronun insanda emilimi mümkün değildir. Bunlar üretim aşamasında mikropartiküller haline getirilir ve kullanıma uygun formları üretilir. Böylece oral ya da vajinal yolla kullanılabilirler. Ancak bu doğal progesteronun karaciğerde metabolize edilmesi zor ve biyoyararlanımı azdır. Ayrıca metabolize edilmesi sonucu açığa çıkan metabolitleri yan etkilere sebep olur. Bunların tersine sentetik formların hem biyoyararlanımı yüksek hem de yan etkileri daha azdır. Sentetik formlar da karaciğerde metabolize edilir ve idrar yoluyla atılırlar. [8]

Sentetik progesterinler 3 ana gruba ayrılır.

1. Estranlar
 - 1.Jenerasyon progesterinler
2. Gonanlar
 - 2.Jenerasyon progesterinler

- 3.Jenerasyon progestinler

3. Pregnanlar

- Jenerasyon olarak sınıflandırılmayan progestinler

Progestinlerin etki mekanizması streoidlere benzerdir. Güçlü anti-östrojenik etki gösterirler. Östrojenin reseptörünün üretimini inhibe ederler. Östrodiolün daha az potent östrona dönüşümünü ve böylece sülfatlanıp vücuttan atılmasını sağlarlar. Bunu 17-beta OH steroid dehidrogenaz ve sulfotransferazları aktive ederek yapar. Östrojenin aracılığı ile üretilmiş olan onkojenlerin üretimini baskırlar. Böylece endometriumda hücrel artışı engelleyerek endometrial kalınlık oluşumunun önüne geçerler.[23] Saydığımız tüm bu etkiler göz önüne alındığında karşılanmamış östrojen sebebiyle oluşan anormal uterin kanamalarda progestinler etkin bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Progestinler kullanıldığında karşılanmamış östrojenin etkileri nötr hale gelecek ve kanamalar düzenli, kabul edilebilir miktarlara gelecektir.

Siklik progesteron kullanımı dendiğinde akla gelen tedavi protokollerinden birisi siklusun her ay 10-14 gününde 5-10 mg medroksiprogesteron asetat kullanımıdır. Böylece östrojenin uyarımı sonrasında verilen progesteron karşılanmamış östrojeni karşılayacak ve sonrasında 10-14 gün sonunda kesilen progestin sonucu progesteron çekilme kanaması oluşacaktır. Siklik kullanım sonucu başarı sağlanamayan hastalarda daha uzun süreli tedaviler uygulanması gerekebilir. Uzun süreli kullanımda medroksiprogesteron asetat 10 mg ya da noretindron 5mg günde 3 kez her siklusun 5-26. Günleri arasında kullanılmalıdır.[24] Bu rejimin kullandırıldığı hastalarla yapılan bir randomize kontrollü çalışmada tedavinin kanamayı %87 durdurduğu gösterilmiştir. [25]

Oral tedaviler yerine uzun etkili enjekte edilebilen progestin içeren tedaviler de kullanılabilir. Bu tedavilerden birisi depo medroksiprogesteron asetattır. Östrojen kullanamayan hastalarda gebelikten korunma amaçlı kullanılır. Her 3 ayda bir 150 mg medroksiprogesteron deltoid kasın içerisine enjekte edilir. Bu uygulama tedavinin başlarında düzensiz kanamalara sebep olsa da kullanıma devam edildikçe zamanla oligomenore hatta amenore gelişir.

Yan etki gelişimi kullanım süresine, doza ve kullanılan preparata bağlıdır. Kullanım sırasında hastaları en çok zorlayan yan etkiler ödem ve duygu durum

bozukluğudur. Uzun süreli kullanımda düzensiz kanamalar ve amenore gelişimi hastaların tedaviyi devam ettirmesinde zorluk yaratan durumlardandır. Özellikle depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) kullanımında irregüler kanama, ödem, memelerde dolgunluk hissi, kilo alımı ve duygu durum bozukluğu en sık tedavi bırakma sebeplerindendir. Vajende kuruluk hissi ve azalmış cinsel istek de yine sayılan yan etkiler arasındadır. [26]

Levonorgestrel salımlı rahim içi araç (LNG-RİA)

Progesteron salgılayan rahim içi araçlar lokal etki göstererek endometriumda atrofi oluşturlar. Aynı zamanda bazı çalışmalarda uterin arter kan akımını azaltarak etki gösterdiği de ileri sürülmüştür. Ayrıca lokal progesteron sayesinde servikal mukusu kalınlaştırır ve tubadaki motiliteyi azaltır. Böylece hem gebelikten korunma sağlar hem pelvik inflamatuvar hastalıkların oluşumunu azaltır.[27]

İlk intrauterin progesteron salgılayan rahim içi araç 1976 da FDA den onay almış olan Progestasert'tir. İçerisinde toplamda 35 mg progesteron bulunmakta ve günlük olarak 65 mikrogramı salgılanmaktadır. Takıldığında 1 yıl gebelikten koruma etkisi vardır. Hem gebelikten korunmasının 1 yıl oluşu hem de ücretinin yüksek oluşu sebebiyle 2001 yılında üretimden kaldırıldı.[28]

1990 yılında ise levonorgestrel salgılayan rahim için araç olan Mirena üretilmiş ve 2000 yılında FDA onayı almıştır. Günümüzde pek çok ülkede gebelikten koruma amaçlı kullanılıyor olsa da endometrium üzerindeki etkileri nedeniyle son yıllarda tedavi amaçlı da kullanılmaya başlanmıştır. Bu etkilerin başında kanamayı azaltma, menstruel siklustaki ağrıları azaltma, endometrium kanserinden koruma gelmektedir. Bu nedenle anormal uterin kanama, dismenore ve endometrial hiperplazide kullanılmaktadır. [27]

LNG-RİA dikey ve yatay olarak 32mm boyutunda olup T şeklinde esnek bir alettir. T şeklinin dikey kolunda steroid rezervuar bulunmaktadır. T nin ucunda ise çıkarmak amacıyla kullanılması için ipliği bulunmaktadır. Plastik maddeden yapılmış olup baryum sülfat içermektedir. Steroid rezervuarın içinde toplamda 52mg levonorgestrel bulunur. Rezervuarın dışında bulunan membrandan günde 20 pikogram levonorgestrel salınır. Başlangıçta 20 pikogram olan bu miktar 5 yılın

sonunda 15 pikograma, 7 yılın sonunda 12 pikograma düşer. Miktar düştükçe etkisi ve gebelikten koruyuculuğu azalır. [29]

Levonorgestrel, 2. Jenerasyon progestin olan norgestrelin aktif izomeridir. Takıldığı an hormon salınımı başlar. Sürekli salınım sayesinde endometriumu stabilize eder. Bu stabilizasyonu oral alınan ilaçlarla sağlamak mümkün olmamaktadır. Levonorgestrel endometriumdaki kapiller damardan emilerek sistemik dolaşıma geçer. Takıldıktan 15 dakika sonra sistemik dolaşımda ölçülebilir ancak geçiş miktarı oral alınan preparatlara oranla çok azdır. Endometriumda ise kandaki konsantrasyonuna göre 1000 kat fazla bulunur. [30]

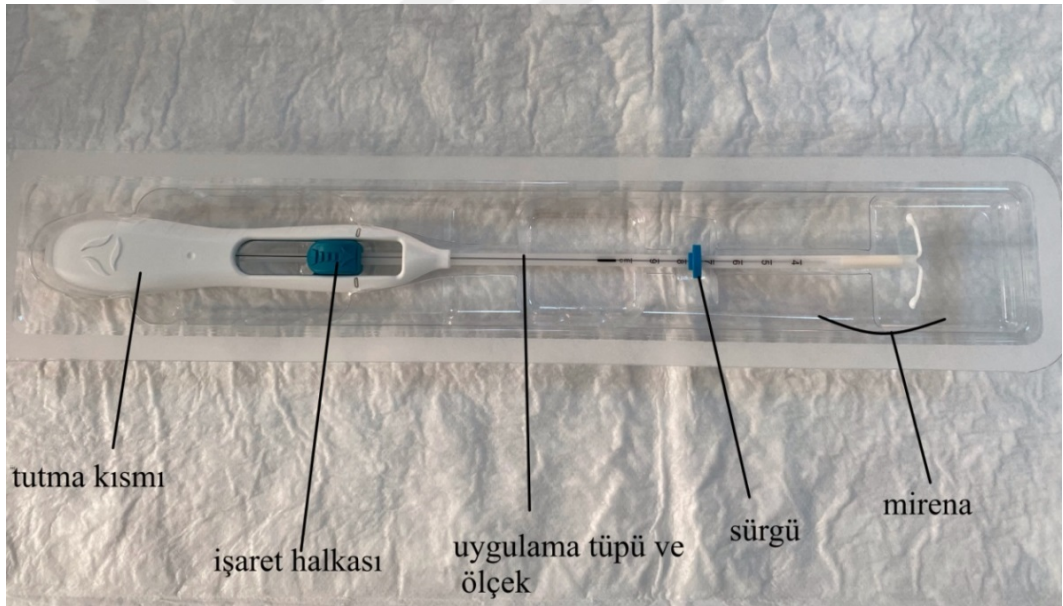
LNG-RİA'nın etki gösterebilmesi için takıldığında T kollarının açılması ve fundusa yerleşmiş olması gerekmektedir (Şekil 2-6). Menstruel siklusun ilk 3-10 gününde takılması uygundur. Süresi dolan LNG-RİA'nın ise yenisi siklusun herhangi bir zamanında takılabilir. 12 haftadan küçük abortlarda LNG-RİA isteniyorsa aborttan hemen sonra takılabilir. Ancak doğumdan sonra ilk 6 hafta takılmamalıdır. Acil kontrasepsiyon yöntemi olarak kullanılmaz. Kullanım süresi 5 yıldır. [31]

LNG-RİA diğer rahim içi araçlara göre şekil ve kullanım açısından farklı olduğundan takmak için eğitim gereklidir. Takmadan önce hastalara yapılacak işlem ayrıntılı olarak anlatılmalı, onamı alınmalıdır. Oluşabilecek yan etkiler, kullanım süresi, beklenen etkiler, ne amaçla takıldığı, gebelikten koruma durumu hastaya ayrıntılı açıklanmalıdır. Özellikle tedaviyi en sık bırakma sebeplerinden olan amenore gelişimi ile ilgili hasta mutlaka bilgilendirilmelidir. Hastaya kontrole gelmesi gereken zamanlar anlatılmalı, ne zaman takıldığı ve hangi rahim içi aracın takıldığının not edildiği hasta kartı hastaya verilmelidir. Her kontrole geldiğinde kartı getirmesi gerektiği hastaya söylenmelidir. [27, 31]

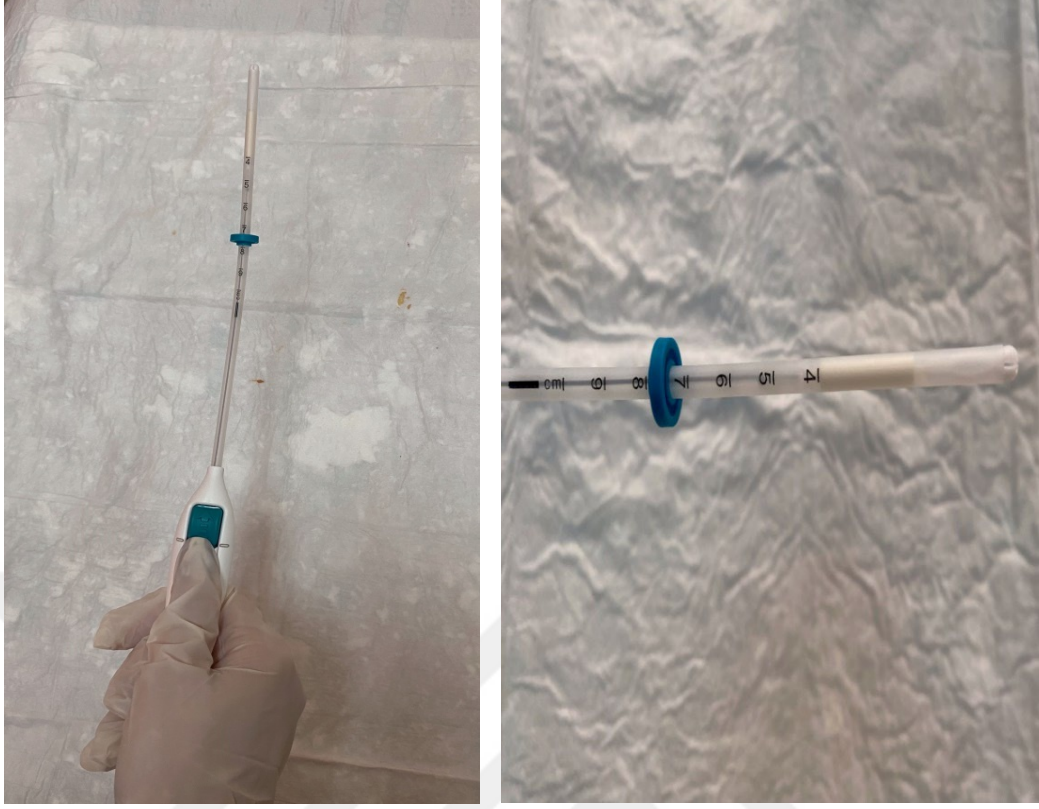
LNG-RİA uygulanmadan önce hastaya mutlaka trasvajinal USG yapılarak olası uterin anomaliler ve intrakaviter lezyonlar tespit edilmelidir. Ayrıca uterusun antevert olup olmadığına bakılmalıdır. Sonra hasta litotomi masasına alınarak spekulum yardımı ile serviks bulunmalıdır. Servikste görülen bir lezyon ya da vajinal enfeksiyon durumunda LNG-RİA takılması tedavi sonrasına ertelenmelidir. Takılırken gerekli asepti kuralları uygulanmalıdır. Takılmada kolaylık sağlanması için serviks açıklığını artırmak amacıyla menstruel dönemde takılması ya da menstruel dönemde değilse hastaya işlem önce oral ya da vajinal 200 mikrogram

misoprostol verilmesi uygundur. LNG-RİA takılacağı zaman servikste darlık tespit edilirse takmak için zorlanmamalı, buji ya da histerometri yardımı ile serviksi dilate etmeye çalışılmalıdır. Dilatasyon sağlanmadığı sürece LNG-RİA takılmamalıdır.[27, 29]

LNG-RİA kapalı bir kutuda, kendi takma aplikatörüyle beraber gelmektedir. Uterusun içinde kalacak olan RİA'nın T kollarından düz olanı aplikatör içinde bulunmakta, yan kolları ise aplikatörün dışında bulunmaktadır. Aplikatörün gerisinde bulunan ayar düğmesi ile önce T kolları kapatılarak aplikatör düz bir tüp haline getirilir. Serviksi geçtikten sonra ayar düğmesi itilerek T yan kolların uterus içinde açılması sağlanır. Kollar açıldıktan sonra alet fundusa itilerek yerleştirilir ve sonrasında alet yavaşça çekilir. Düz kolun ucunda bulunan ip bir makas yardımı ile kısaltılır. Yerleştirme aşamaları aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir. (Şekil 2-6). [29]



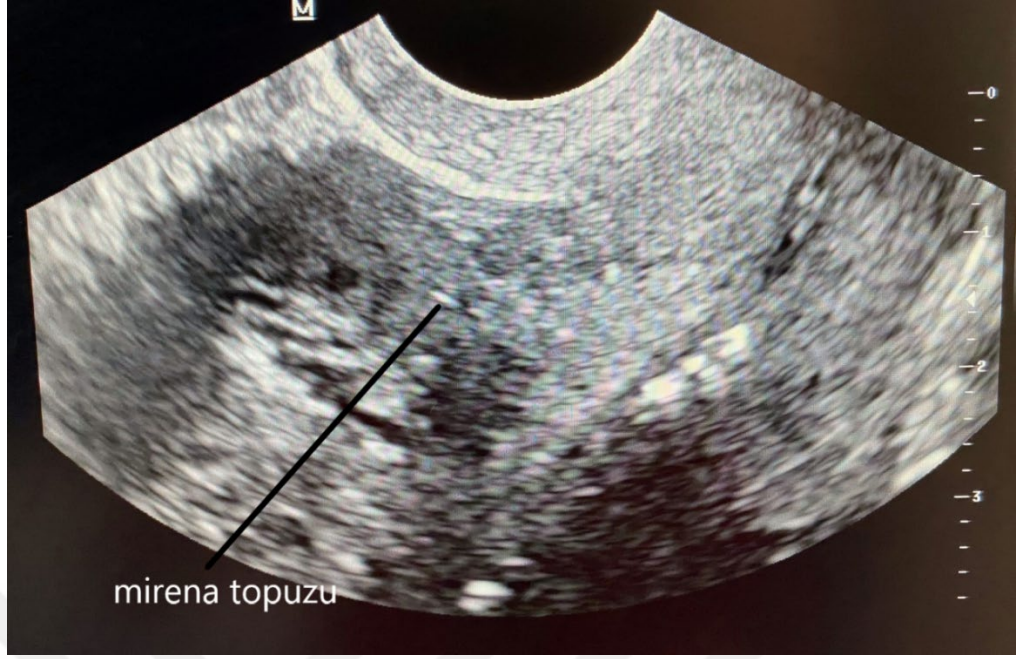
Şekil 2: Mirenanın genel görünümü



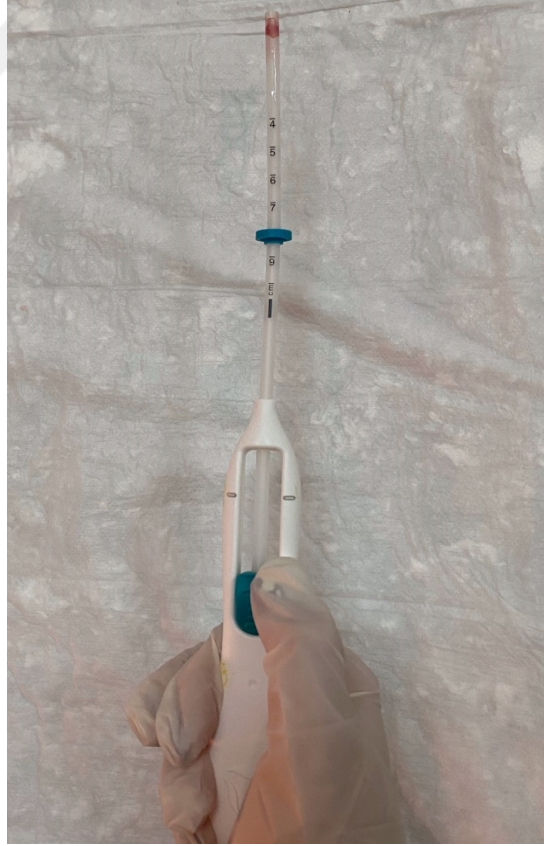
Şekil 3: Mirenanın uçlarının kapatılması



Şekil 4: Mirenanın boyunun ayarlanması



Şekil 5: Mirenanın uterin kavitedeki görünümü



Şekil 6: Mirena aplikatörünün geri çekilmesi

LNG-RİA takıldığı an itibariyle servikal mukus daha koyu hale getirir ve böylece sperm geçişi azalır. Ancak gebelikten koruyucu etkisini esas oluşturan durum endometrium üzerinde oluşturduğu etkidir. Endometrial stromal epitelde desidualizasyon oluşturur. Bunun sonucu olarak glandlar atrofik hale gelir, lökosit infiltrasyonu oluşur ve damarlanma değişir. Atrofiye uğrayan glandlar sekresyon yeteneğini kaybeder. Endometriumun proliferasyonu azalır. Östrojen ve progesteron reseptörleri azalır. Bu azalma apoptozise sebep olur ve böylece fonksiyonel tabaka incelir. Lökosit infiltrasyonu sonucunda ise fokal nekroz alanları oluşur. Oluşan damarlanma değişiklikleri ise uterin arterin kalınlaşması, damarlarda genişleme ve spiral arterlerin baskılanmasıdır. Böylece vasküler fragilite artar ve ekstraselüler matriks azalır. LNG-RİA'nın vücutta kalma süresi uzadıkça bu değişiklikler endometriuma düzenli dağılım göstermeye başlar. Vücuttan çıkarılmasının üzerinden 3 ay geçtiğinde ise bu değişiklikler tamamen eskiye döner. Bu aynı zamanda fertilitenin de geri dönmesi anlamına gelir. [32]

Levonorgestrel'in amenore yapabilmesi için günlük dozunun 50 mikrogram üzerinde olması lazımdır. LNG-RİA'dan salınan doz amenore için yeterli değildir. Ancak levonorgestrel aynı zamanda gonadotropin sentezini azalttığı için folikül büyümesi olumsuz etkilenir. Büyümeyen foliküller ovule olamadığı için amenore oluşabilir. [33]

LNG-RİA kontrasepsiyon, endometriyal hiperplazi dismenore, adenomyozis, leiomyoma, Hormon replasman tedavisi (HRT) ve meme karsinomlu hastalarda tamoksifene adjuvan olarak kullanılabilir. [34]

En fazla görülen etki kontrasepsiyondur. Bu etkiden sorumlu birçok mekanizma vardır. Servikal mukusu daha visköz hale getirerek sperm geçişini engellemek, spermelerin transportunu, implantasyonunu bozmak, blastokit oluşumunu engellemek bu mekanizmalardan bazılarıdır. Uterin kavitede yabancı cisim etkisi oluşturarak yapmış olduğu inflamasyon da yine kontraseptif özelliklerindendir. Diğer rahim içi araçlardan farklı olarak yabancı cisim etkisine ek kavitede glikodelin-A proteininin eksprese olmasını engeller. Bu durum spermin ovum ile birleşmesine engel olur. [34]

LNG-RİA anormal uterin kanama tedavisi için dünyada pek çok yerde kullanılmaktadır. 2009 yılında bu amaçla kullanılması yönünde FDA onayı almıştır. Şiddetli anormal uterin kanamalı hastalarda ilk 3 ayda %86 1 yılda %97 oranında kanamalar azalır. Lethaby ve ark. Şiddetli anormal uterin kanamada LNG-RİA'nın sıklık olarak verilen progestinlerden biri olan noretisterona göre daha etkili olduğunu göstermiştir. [35]

Şiddetli anormal uterin kanaması olan 236 hastanın katıldığı randomize çalışmaya göre 10 yıl boyunca yapılan takiplerde hastaların %46'sı histerektomi olmak durumunda kalmıştır.[36] Her ne kadar şiddetli anormal uterin kanamanın kesin tedavisi histerektomi olsa da medikal tedavi seçeneklerini denemek hem hastayı ameliyatın getirdiği komplikasyonlar ve işgücü kaybından korumak için, hem de sağlık sistemine histerektominin getirmiş olduğu maddi yükü azaltmak için öncelikli olarak denenmelidir. Özellikle fertilité isteği olan, cerrahi olmak istemeyen ya da diğer tıbbi sebeplerle cerrahi olması uygun olmayan hastalarda medikal tedaviler tek seçenektir. Bu çalışmaya göre çalışmaya katılan hastaların %80'inde premenstruel sendrom (PMS) ve dismenore şikayetleri azalmıştır.[37] Bu da bize PMS ya da dismenoresi olan hastalarda da LNG-RİA'nın bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

LNG-RİA içeriğindeki hormon salınımı endometrium üzerine olduğundan ve sistemik dolaşıma çok az geçtiğinden sistemik yan etkileri azdır. Böylece hastalar tarafından tolere edilmesi iyidir. Kullanımın başlarında görülen ara kanamalar ve lekelenmeler zamanla azalmaktadır. Böyle durumlarda şikayetçi olan hastalara bu şikayetlerin zamanla geçeceği anlatılmalıdır. Kullanım süresi arttıkça hastalarda oligomenore ve amenore gelişebilmektedir. Hastaların %20'sinde 1 yılın sonunda amenore gelişir.[38]

1.b Kombine Oral Kontraseptifler: Hem östrojen hem progesteron içeren bu ilaçlar ilk olarak 1960 yılında üretilmiştir.

Temel olarak gebelikten korunma amaçlı kullanılan hormon içerikli bu ilaçlar anormal uterin kanama tedavisinde de etkin olarak kullanılmaktadır. Kullanımlarında hastaların anormal uterin kanamaları azalmaktadır.

Oral kontraseptiflerin bir kısmı 7 gün ara verilerek 21 kullanılır. Bir kısmı ise 24 hormon içeren 4 tane ise plasebo ilaçtan oluşan kutularda satılmaktadır. Aktif

hormon içeren hapların alınmadığı dönemde çekilme kanaması oluşur ve bu sayede siklik kanamalar olması sağlanır. [39]

Kombine oral kontraseptiflerin içerisinde östrojen olarak genellikle etinil estradiol ve estradiol valerat bulunmaktadır. Zaman içerisinde kullanılan östrojen dozları azaltılmıştır. Böylece yan etkilerin azaltılması hedeflenmiştir. Progesteron içeriği ise değişken olup farklı dozlarda ve farklı türlerde progesteronlar kullanılabilir. Sentetik progesteronlar anti östrojenik ve anti androjenik etkiler oluşturabilir. Yeni nesil progesteronların androjenik aktiviteleri daha düşüktür ve etinil estradiolle birlikte kullanımda östrojenin etkisi domine olur.[40] 1.jenerasyon progestin içeren ilaçların yan etki profili daha fazla olduğundan ilacın bırakılma oranları bunlarda daha yüksektir.

Progesteronların farklı mekanizmalar üzerindeki değişken etkileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4: Progestinlerin etki mekanizmaları

	Progestojenik aktivite	Androjenik aktivite	Anti- androjenik aktivite	Anti aldosteron aktivite	Glukokortik oid aktivite
Doğalprogesteron	+	-	(+)	+	-
Siproteron asetat	+	-	+	+	(+)
Levonorgestrel	+	(+)	-	-	-
Desogestrel	+	(+)	-	-	-
Gestoden	+	(+)	-	(+)	-
Norgestimat	+	(+)	-	-	-
Drosperidon	+	-	+	+	-
Dienogest	+	-	+	-	-

(+):kısmi aktivite

Kombine oral kontraseptifler gonadotropin salınımını baskılayarak folikül gelişimini engeller. Ayrıca ovulasyon öncesi LH artışı ve ovulasyon da engellenmiş olur. Servikal mukusun viskozitesinin artışı ile sperm geçişi engellenir. Tubalardaki sekresyon ve peristaltizm spermin geçişini zorlaştıracak hale gelir. Endometrium üzerine olan etkisi ile de atrofi yaparak zigotun implantasyonunu engeller. [39]Kullanımı bırakıldıktan sonra fertilite tekrar geri gelir.

Kontrasepsiyon dışındaki faydalarına bakacak olursak; akne ve hirsutizmde azalma (anti androjenik preparatlarda), pelvik ağrıda ve dismenorede azalma, over ve endometrium kanserlerinde azalma, ovaryan kistlerde azalma, leiomyoma bağlı kanamalarda azalma, düzenli menstruasyon, menstruel dönemdeki kan kaybında azalma, premenstruel sendromda azalma, kemik mineral yoğunluğunda artış, menstruel migrende azalma ve perimenapozal semptomlarda azalma olarak sayabiliriz.[41]

Kombine oral kontraseptiflerin mutlak kontrendike olduğu birtakım durumlar vardır. Bunlar;

1. Arteriyel kalp hastalığı için çoklu risk (diyabet, obezite, hipertansiyon, sigara içimi, ileri yaş)
2. Antifosfolipit antikor pozitifliği
3. Ağır siroz
4. Karaciğer tümörü (adenom veya hepatom)
5. Uzun süreli immobiliteye sebep olacak ağır cerrahi işlemler
6. Trombojenik mutasyonlar (faktör V leiden mutasyonu, protrombin mutasyonu, protin C ve protein S eksikliği, antitrombin eksikliği)
7. 20 yıldan uzun süredir var olan diyabet
8. Aktif meme kanseri
9. Retinopati/nefropati/nöropati ile seyreden diyabet
10. Viral hepatit[42]

Bunun yanında endometrioziste, selim over tümörlerinde, gestasyonel trofoblatik hastalıklarda, pelvik inflamatuvar hastalıklarda, cinsel yolla bulaşan hastalıklarda, selim meme hastalıklarında, ailede meme kanseri öyküsünde kullanımı kontrendike değildir. Servikal intraepitelyal neoplazilerde ise genellikle kullanılabilir de HPV varlığında oral kontraseptif kullanımı karsinoma gidişi hızlandırabilir. Emzirme durumunda ise postpartum 6.haftaya kadar kullanılmamalıdır. 6. Aydan sonra kullanılabilir ancak 6 hafta ile 6 ay arası dönem gri zon olup genellikle önerilmemektedir. Emzirme sırasında oral kontraseptif kullanımında süte geçtiği için bebeklerin eksojen östrojene maruz kalmalarının uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Emzirmeyen kadınlarda ise emzirmese dahi eğer venöz tromboemboli (VTE) riski varsa ilk 21 gün kullanılmamalıdır. Venöz

tromboemboli riski olmasa dahi genellikle postpartum 21.güne kadar oral kontraseptifler önerilmez. 21-42 gün arasında ise VTE riski devam ediyorsa kullanılmamalıdır. Eğer risk faktörü yoksa kullanılabilir. 42. Günden sonra tüm lohusalar emzirmiyorsa oral kontraseptifleri kullanabilir.[42]

Hastalar yaş ve pariteden bağımsız olarak uygun endikasyonlarda bu preparatları kullanabilir. 1. ve 2. Trimester abortuslardan sonra, ektopik gebelik öyküsünde, pelvik cerrahi öyküsünde kullanımında kontrendikasyon yoktur. Sigara kullanan kadınlarda ise eğer 35 yaş üzerinde ise ve günde 15 ten fazla adet sigara içiyorsa kesin kontrendikedir. 15ten az sigara içen 35 yaş üzeri kadınlarda ise yine de önerilmez. [42]

Obezitesi olan kadınlarda risk değerlendirilmesi yapılarak kullanılabilir. Eğer çok sayıda kardiyovasküler risk faktörü mevcutsa kullanılmamalıdır. Hipertansiyonu (HT) olan hastalarda eğer tansiyonlar regüle ise ve 35 yaş altında ise kullanılabilir. Ancak yaş 35 ten büyükse, damar hastalığı varsa ya da tansiyonlar regüle değilse önerilmez. Takipleri 160/100 mmHg üzerinde seyrediyorsa kesin kontrendikedir. Gebelikte hipertansiyon geçmişi olan hastalarda risk faktörleri değerlendirilerek kullanılabilir. [43]

Derin ven trombozunda, trombojenik mutasyonlarda, iskemik kalp hastalığında, inmede kesin kontrendike iken minör cerrahi girişimlerde, varislerde, yüzeysel tromboflebitte kullanılabilir. Hiperlipidemide ve komplikasyonsuz kalp kapak hastalıklarında genellikle kullanılabilir olsa da özellikle komplikasyonlu kapak hastalıklarında önerilmez. [44]

Gestasyonel diyabette, kontrollü ve komplikasyonsuz diyabette, guatr, hipotiroidi, hipertiroidide, sistemik lupus eritematozus (SLE) eğer antikorları negatifse, aurasız migrende, epilepside, depresyonda, enfeksiyon hastalıklarında, gebelik kolestazi öyküsünde, hafif sirozlarda, asemptomatik safra kesesi hastalıklarında, fokal nodüler hiperplazide, orak hücreli anemide kullanılabilir. Ancak komplikasyonlu diyabet, auralı migren, semptomatik safra kesesi hastalığı, oral kontraseptif ilişkili kolestez, akut viral hepatitte, ağır sirozda, hepatoselüler adenomda önerilmez. [45]

Oral kontraseptif kullanımında ilk 3 ayda ara kanamalar görülebilir. Bunun yanısıra bulantı, kilo alımı, duygudurumda değişimler, meme hassasiyeti, baş ağrısı olabilir.

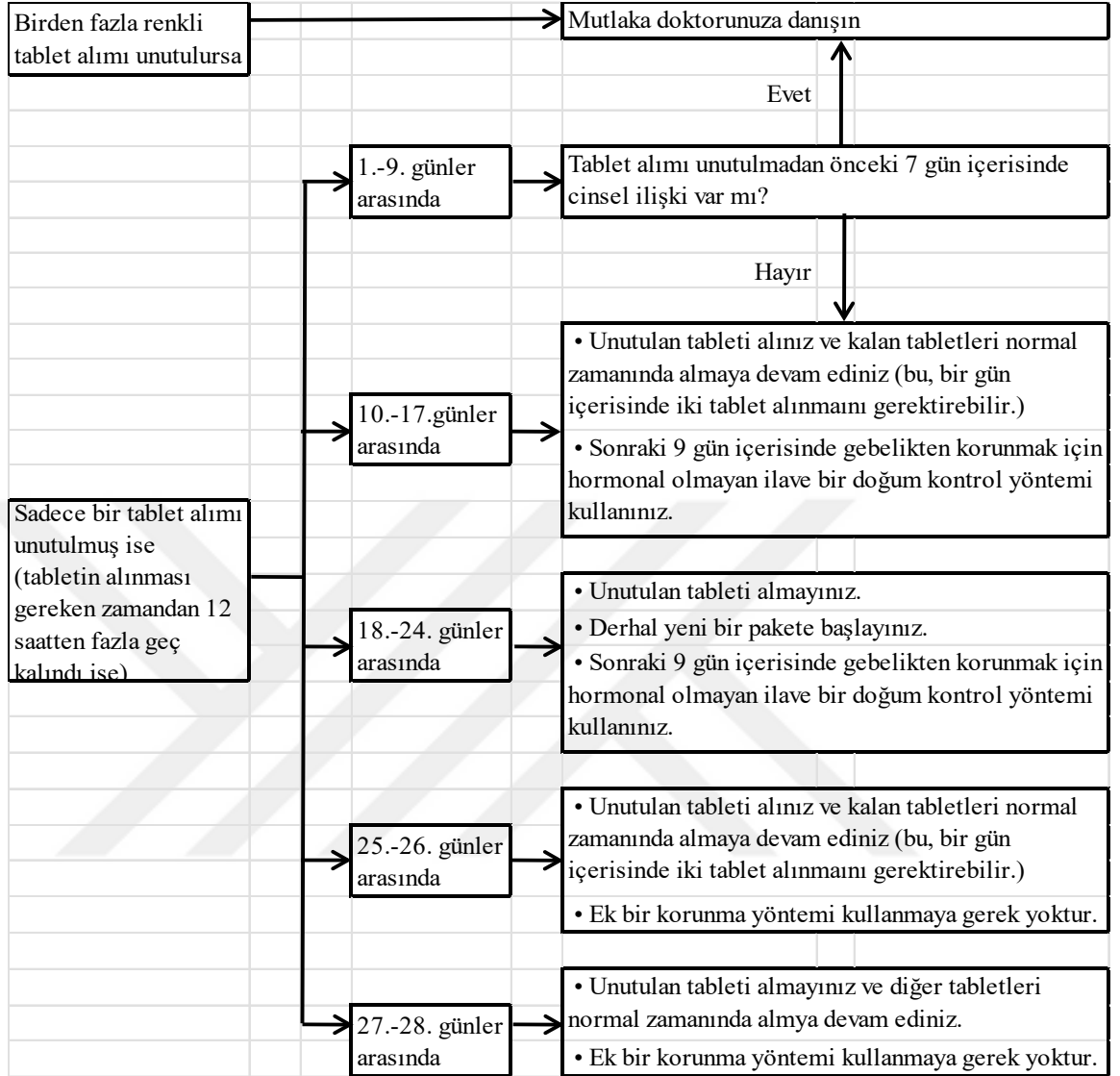
Estradiol valerat/ dienogest preparatı

Piyasada bulunan preparatında 26 adet hormon içeren 2 adet de plasebo olup hormon içermeyen olmak üzere toplam 28 tabletlik formu bulunmaktadır. Bu tabletlerin koyu sarı renkli olanları (2 adet) 3 mg estradiol valerat, kırmızı renkli olanları (5 adet) 2 mg estradiol valerat ve 2 mg dienogest, açık sarı renkli olanları (17 adet) 2 mg estradiol valerat ve 3 mg dienogest, koyu kırmızı renkli olanları (2 adet) 1 mg estradiol valerat içermektedir. Beyaz renkli 2 adet tablet ise hormon içermeyen plasebo tabletlerdir.[46]

Tablette hormonlara ek olarak laktoz monohidrat (sığır), mısır nişastası, prejelatinize mısır nişastası, povidon 25, magnezyum stearat, hipromelloz, makrogol 6000, talk, titanyum dioksit, sarı demir oksit pigment ve/veya kırmızı demir oksit pigment bulunmaktadır. [46]

Tüm oral kontraseptifler için geçerli olan endikasyon ve kontrendikasyonlar bu preparat için de geçerlidir. Tabletler düzgün kullanıldığı zaman beyaz tabletlere geçildiğinde menstruel kanama olması beklenir. Tabletler düzgün kullanılmadığı durumlarda kontraseptif etki zayıflar, ilacın unutulduğu menstruel siklus dönemine göre ek korunma yöntemi kullanılması gerekebilir. Ayrıca ilaç düzensiz kullanıldığında ara kanamalar olması kaçınılmazdır.[47] İlacın unutulması halinde yapılması gerekenler ilacın prospektüsünde yazılı olan aşağıdaki tabloda verilmiştir.[48]

Tablo 5: Unutulan ilaç çizelgesi



Gıdalarda birlikte alımı emilimini etkilemediğinden aç ya da tok alınabilir. Greyfurt suyu vücuttaki miktarını etkileyebilir. Ayrıca aşağıda belirtilen ilaçlarla birlikte kullanıldığında kandaki düzeyi değişebilir ve etkisi azalabilir;

1. Sara hastalığı (fenitoin, primidon, karbamazepin, okskarbazepin, topiramat, felbamat ve barbitüratlar),
2. Tüberküloz (rifampisin)
3. Mantar enfeksiyonları (griseofulvin, azol antifungallar, itrakonazol, vorikonazol, flukonazol, ketokonazol)
4. Bakteriyel enfeksiyonlar (makrolid antibiyotiklerden klaritromisin, eritromisin)

5. Belirli kalp hastalıkları, yüksek kan basıncı (kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil, diltiazem)
6. HIV ve Hepatit C Virüsü enfeksiyonları (proteaz inhibitörleri ve nükleositd olmayan ters transkriptaz inhibitörlerinden ritonavir, nevirapine, efavirenz)
7. Sarı kantaron otu [49]

Aşağıda verilen ilaçların etkilerini bozabilir;

1. Bağışıklık sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan siklosporin içeren ilaçlar
2. Sara hastalığının tedavisinde kullanılan lamotrigin (nöbet sıklığında artışa yol açabilir)[49]

1.c Androjenler: Androjenler grubunda yer alan danazol endometriumda atrofiye neden olur, hiperandrojenik ve hipoöstrojenik bir ortam oluşturur. Böylece menstruel kan kaybı azalır hatta bazı hastalarda amenore olabilir. Androjenler kilo alımı, akne gibi istenmeyen yan etkiler oluşturduğu için sadece cerrahi düşünülen hastalarda kısa süreli olarak kullanılır. [50]

1.d Gonadotropin- Releasing hormon agonistleri: Bu ajanlar derin hipoöstrojenik durum oluşturduğu için hastalarda çoğunlukla amenore gelişir. Menapozal yan etkileri ağır olduğu için pek tercih edilmez. Genellikle amenore oluşturulmak istenen durumlarda ya da cerrahi planlanan hastalarda kısa süreli olarak kullanılır. [51]

2. Hormonal olmayan tedaviler:

2.a Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar: Anormal uterin kanamalı hastalarda iyi tolere edilen ilaç grubundan biridir. Genellikle menstruel dönemde kaybedilen total kanın %90 ı ilk 3 gün içerisinde kaybedilir. Bu ilaçlar menstruel kanama başlamadan önce ya da hemen başlangıcında kullanıldığında ve tüm menstruel kanama boyunca devam edildiğinde etkilidir. [52]

2.b Traneksamik asit: Bu ilaç bir antifibrinolitik olup plazminojen üzerindeki lizin bağlayıcı ajanları bloke eder. Etkisi geçicidir. Azalan plazmin düzeyi nedeniyle endometrial damarlardaki fibrinolitik aktivite azalır ve kanama durur. Koagülasyon parametrelerinde değişime neden olmaz.[53]

3. Cerrahi tedaviler:

3.a Dilatasyon ve Küretaj (D/C): Bu tedavi yöntemi geçici bir yöntem olup uzun süreli bir kalıcı etkisi yoktur. Akut kanamalı gelen hastalarda kanamayı kontrol etmek için kullanılabilir. Etkisi tam olarak bilinmese de işlem sırasında endometriumun fonksiyonel tabakasına ek olarak bazal tabakası da kürete edilir. Böylece bazal arteriollerde vazokonstriksiyon ve hızlı epitel üretimi indüklenmiş olur. [54]

3.b Endometrial ablasyon: Anormal uterin kanamalı hastalarda medikal tedaviler başarısız olduğunda hastalar eğer cerrahiye kabul etmiyorsa ya da cerrahi olmasında risk varsa endometrial ablasyon denenebilir. Şiddetli kanamalarda %80-90 azalma olur. Uygulanan hastaların %20-50 sinde amenore gelişir.

Endometrial ablasyon sonrası gebelik önerilmez ve hastalara mutlaka korunması gerektiği anlatılır. Bu nedenle çocuk istemi olan hastalarda bu tedavi yöntemi kullanılmaz. Yine aynı şekilde endometrium kanseri riski olan hastalarda bu yöntem kullanılmamalıdır. [55]

3.c Uterin arter embolizasyonu: Anormal uterin kanamalı hastalarda özellikle leiomyomları varsa etkili bir tedavi seçeneği olabilir. Leiomyomlarda kanlanma artmış olduğundan arter embolizasyonu bu kanlanmayı azaltarak leiomyom kaynaklı anormal uterin kanamalı hastaların şikayetlerini azaltabilir. Uzun dönemde fertilité üzerine sonuçları net olmadığına fertilité beklentisi olanlarda uygulanmamalıdır. [56]

3.d Histerektomi: Uterusun cerrahi olarak çıkarılması anormal uterin kanamalı hastalarda tek kesin tedavi yöntemidir. Hastalarda memnuniyet oranı yüksektir. Hastalarda sürekli takip gerekmemesi, tekrarlayan şikayetler ve yan etkiler olmaması avantajdır. Ancak cerrahinin getirmiş olduğu komplikasyon riskleri dezavantajdır. [10]

2.3. UTERİN ARTER DOPPLERİ

Doppler Ultrasound

1843 yılında fizikçi bilim insanı Christian Doppler, hareket eden kaynaklar tarafından yayılan, algılanan ses frekanslarındaki değişimleri açıklayan bir etki tanımlandırmıştır. Bu etkiye sonradan ‘Doppler etkisi’ denmiştir. Tıp alanında

Dopplerin kullanılmasında, ultrason probuna değişik hızlarla yaklaşıp uzaklaşan damarların içindeki eritrosit hücreleri kullanılmaktadır.[57] Eritrositlerden yansıyarak ultrason probuna geri dönen ses sinyalleri, etrafa yaydıkları frekanstan (f) daha farklı bir frekansla ilerlemektedir. Doppler etkisi akustik ya da ultrason dalgalarının frekansının değişmesine verilen isimdir. Eğer kan akımı transdüserle doğruysa; yolun uzunluğu kısadır, geri dönen frekans ise yüksektir. Eğer kan akımı transdüserden uzaklaşıyor ise; yol uzundur, geri dönen frekans azdır. Frekanstaki bu değişim; Doppler kayması, kanın akım hızı, iletilen ultrason frekansı, Doppler açısı ile doğru orantılıdır, dalganın doku içerisinde ilerleyişı ile ters orantılıdır. Kardiyak fonksiyon, kalp kapaklarının yeterliliği, damarların tonusu, dokuların özelliği, kesitsel çıkan akım alanı, kanın yoğunluğu, metabolizma, damar uzunluğu, damarların şekli ve damar özellikleri kan akımını etkileyen durumlardır. Aynı zamanda akımın doğası da önemli şekilde etkindir. [58, 59]

Doppler Eğrisi

Doppler spektrumu; spektral bant genişliği, Doppler eğrisinin dikliği, sistolik ve diastol sonu hızlar ile tariflenmektedir.

Doppler İndeksleri

Yaygın olarak 3 indeks kullanılmaktadır; sistol/diastol oranı (S/D oranı), pulsatilite indeksi (PI =impedans indeks) ve rezistans indeksidir (RI =Pourcelot oranı).

- S/D oranı: Sistolün maksimum hızının tepe değerinin, diastoldeki minimum hızın tepe değerine oranıdır. Pratik kullanımda 8.0'ın üzerindeki değerler 'aşırı yüksek' olarak değerlendirilir.

- PI: Siklus esnasında sistol ve diastoldeki akımın farkını değerlendirmek için kullanılır. Maksimum sistolik Doppler shift frekansından diastol sonu frekans (D) çıkarılarak elde edilen değerin, mevcut maksimum frekans kaymasının zamansal ortalamasına bölünmesi ile hesaplanır. Yani sistol ve diastol farkının ortalamaya oranıdır.

-RI: Sistol ve diastol farkının sistole oranıdır. Burada S maksimal pik frekansına, D diastol sonu frekansa karşılık gelmektedir. Bu indeksler ultrason dalgasının geliş

açısı ve damar arasındaki açıdan bağımsızdırlar. Gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağlı değildir. Üç indeksin de birbiriyle sıkı ilişkisi vardır. [60]

Renkli Doppler Sonografi

İncelenmekte olan bölgedeki hareketli yansıtıcıların ses demetinin yönüne göre ortalama hızının tespit edilmesi ve hız bilgilerine göre rengin tonu ve parlaklığı değişecek şekilde B-mod üzerine eklenmesi ile elde edilir. Ekranda izlenen renkler, akımın yönünü gösterir. Renklerin parlaklığı ise akımın hızı ile orantılıdır. Renk parlaklığı ayrıca ses dalgası ve damar arasındaki açı değişikliklerinden de etkilenmektedir.[61]

Power Doppler

Temel prensip Doppler sinyallerinin amplitüdünün ölçülmesidir. Power Dopplerde, Doppler sinyalindeki hız ve yön bilgisi kullanılmamaktadır. Sadece Doppler kaymasının intensitesi ile görüntü oluşturulur. Bir başka deyişle power Dopplerde görüntüyü oluşturan Dopplerin gücüdür. Power Doppler kan akışını belirlemede daha hassas olup Doppler açısına daha az bağlıdır. Bu avantajları ile küçük damarlarda ve düşük akım hızı gösteren damarlarda tercih edilir. Yavaşlayan akımları göstermede daha üstündür, preokluziv ve okluziv plakların fark edilmesinde, plak yüzeylerinin değerlendirilmesinde, iskemik alanlarda azalmış akımın belirlenmesinde, inflamatuvar hiperemide, tümöral anjiogeneze rol oynamaktadır. [62, 63]

Uterin arterden Doppler ölçüm tekniği

Eş zamanlı renkli Doppler ultrasonografi görüntülemesi kullanılarak serviko-korporal bileşkede, uterin arterin ana dalı kolayca saptanır. Doppler hız ölçümleri sıklıkla buna yakın bir noktadan yapılabilir. Ölçümler transabdominal ya da transvajinal yolla olabilir. Mutlak hız değerlerinin klinik önemi çok azdır ya da hiç yoktur ancak sıklıkla hız dalgası şekilleri yarı nicel olarak değerlendirilir. Sağ ve soldaki uterin arterler ayrı ayrı ölçülmelidir. Transvajinal teknikte, transvajinal prob ön fornikse yerleştirilir. Mesanenin boş olması tercih edilir. Prob yana kaydırılır ve serviks çevresindeki damar paketi görüntülenir. Renkli Doppler açıldığında uterin

arterin baş tarafına doğru yönelip, uterus boyunca yükseldiği görülür. Uterin arter arkuat artere dallanmasını vermeden öncesindeki kısımdan ölçüm yapılır. Aynı işlem karşı tarafta da tekrarlanır. İncelemenin servikovajinal arter veya arkuat arterlere yapılmadığından emin olunmalıdır.[61, 64]

Transabdominal görüntülemeye ise uterin arterin eksternal iliak arteri çaprazladığı nokta görüntülenmeye çalışılmalıdır. Hasta supin pozisyonunda iken ultrason probu iliak fossaya doğru yönlendirilir. Eksternal iliak arter uzunlamasına görüntülendikten sonra uterin arteri çaprazladığı nokta bulunmaya çalışılır. Bu sayede pulse Doppler ölçüm aralığı damar lümenine doğru bir şekilde yerleştirilir ve spektral analiz için uygun olan dalga formları elde edilir. [63]

Eksternal iliak arter inguinal ligaman seviyesine gelince femoral kanaldan çıkarak pelvisi terk eder. İnternal iliak arter ise ön ve arka dallarına ayrılır ve siyatik kanalda ilerler. Ön dalları; umblikal, üst vezikal, alt vezikal, uterin, vajinal, orta rektal, obturator, internal pudendal ve alt gluteal dallardır. Arka dalları ise; iliolumbal, lateral sakral ve üst gluteal dallardır. Hem internal hem eksternal iliak arterin doppler akımı yüksek hız ve impedansa sahiptir.

Reprodüktif çağıdaki kadınlarda doppler ultrasonografi ile internal iliak arterleri %99 eksternal iliak arterleri %95 oranında tespit edebiliriz. [62]

Uterin arterler ise levator ani kasının medialinde olup servikse doğru uzanırlar. Serviksten 2 cm uzaklıkta üreteri üst ve ön kısmında çaprazlar. Kıvrılarak tubaların ve uterus birleşim noktasında broad ligamanın içerisinde lateralde ilerler. Overlerin hilusuna girebilmek için lateralden ilerleyerek ovaryen arter ile birleşir.

Uterin arter aynı zamanda serviksi besler ve bu dallar vajinanın ön ve arkasında vajinal arter ile anastomoz yaparlar. Uterin arter uterusun esas besleyici damarıdır. Uterusun lateralinde birçok dala ayrılır ve ardından uterusu girerek myometrial tabakada arkuat arterlere ayrılır. Arkuat arterler ise radial arterleri oluşturur ve myometriumun derin tabakalarını besler. Endometriuma girerken ise radial arterlerden spiral ve düz arterler oluşur ve bu dallar endometriyumun bazal ve fonksiyonel tabakalarını besler. Uterin arterleri reprodüktif çağıdaki kadınların neredeyse hepsinde doppler ultrasonografi ile saptayabiliriz.

3. MATERYAL VE METHOD

Bu prospektif gözlemsel çalışma İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum jinekoloji kliniğinde 15 Mayıs 2021-30 Aralık 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Bu çalışma, Kadın Doğum polikliniğine anormal uterin kanama ile başvuran, medikal tedavi olarak EV/DN veya LNG-RİA kullanılması planlanan hastalarda gerçekleştirildi. Çalışma için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (HNEAH-KAEK 2021/158). Tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

ÇALIŞMA POPULASYONU

18-50 yaş aralığında, premenopozal kadınlar, PALM COEIN sınıflamasına göre ovulatuvar (AUK-O) veya endometrial (AUK-E) sebepli anormal uterin kanaması olanlar ve çalışmaya katılmayı kabul eden 93 hastada çalışma gerçekleştirilmiştir. Power analizi sonucunda PI indeks değeri için effect size d (etki boyutu):0.716, Standart sapma: 1.3; Power:0.80 ve α :0.05 için tespit edilen örneklem sayısı her grup için minimum n=32 kişi olarak saptandı. AUK tanısı alan hastalardan endikasyon dahilinde EV/DN tedavisi başlanmış veya LNG-RİA uygulanmış olan hastalar dahil edildi. İki farklı tedavi grubundaki hastalar kanama miktarı, yan etki, memnuniyet ve uterin arter doppler ultrasonografisi ve gri skala ultrasonografi ile 1. ve 3. aylarda değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; gebe olmak, menapozda olmak, yapılan endometrial örneklemede kanser veya öncü lezyonlarının olması, PALM-COEIN sınıflamasına göre AUK sebeplerinden olan polip (AUK-P), adenomyozis (AUK-A), leiomyom varlığı (AUK-L), malignite (AUK-M) varlığı , rahim içi araç olması, pap smear sonucunda servikal displazi olması ve karaciğer hemanjiomu, sigara kullanımı, DVT öyküsü ya da yatkınlığı, migren, diyabet gibi hormonal tedaviye başlanmasının kontrendike olduğu hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca tedavi başlanması için kontrendike ya da etkileşen ilaç kullanımı olan hastalar da çalışma dışında bırakıldı. (antikoagülan, hormonal preperatlar, steroidler, antiepileptikler, hipnotik ve sedatif ilaçlar, antitüberküloz ilaçları, antimitotik ilaçlar, antiviraller)

KANAMA MİKTARI

Hastaların tedavi öncesi, tedavi sürecinde ve sonrasında menstruel kanama düzenleri, miktarları, lekelenme durumları sorgulandı. Menstruel kanama düzenlerini takip edebilmek için hastaların menstruel siklus süresi, adet süresi, kullandıkları ped sayısı kaydedildi. Ölçümlerin objektif olabilmesi için hastalara kullandıkları ped markasının aynı kalması ve hep aynı miktarda kanama olunca değiştirmeleri istendi. Ayrıca hastalara adet öncesi, sonrası ve siklus ortasında lekelenme durumları da sorularak kaydedildi.

Çocuk bezi kullandığını belirten hastalar için de ayrıca kaç çocuk bezi kullandıkları kaydedildi. Çocuk bezinin kaç pedlik kanamaya denk geldiğini hesaplayabilmek için araştırmacı tarafından 1 normal boyutta ped ve 1 adet 1 numara bebek bezi alındı. Bez ve pede enjektör yardımı ile ölçülerek sızıntı olana kadar su döküldü. Sızıntıyı görebilmek için suya metilen mavisi dökülerek işlem öncesinde renklendirildi. Yapılan bu deneyde 1 adet pedde maksimum 80 ml sıvıdan sonra sızma görüldü. 1 adet bebek bezinde ise bu miktar 560 ml idi. Bu deneyden yola çıkılarak 1 çocuk bezinin 7 adet pede denk geldiği kabul edildi.

ULTRASONOGRAFİ

Tüm hastalara ultrasonografi muayenesi aynı kişi tarafından (Dr.Gizem Kaplan) ve tedavinin başladığı gün yapıldı. Transvajinal ultrasonografi 6.5 MHz transduserli (Samsung, Medison SONOACE X8; 3DC2-6 4D Convex Probe, South Korea) cihaz ile yapıldı ve doppler akımları da aynı cihazla çalışıldı. Hastaların sirkadyen ritmden etkilenmemesi için saat 8-11 arasında ve en az 15 dakika dinlendirilerek ölçüm yapıldı.

Tedavi öncesinde ve tedavinin 1. ve 3. ayında yapılan transvajinal ultrason aracılığı ile hastaların uterus ve over volümleri, endometrial kalınlıkları ölçüldü. Endometrial kalınlık ölçülürken en kalın yerinden ölçüm alındı. Uterus ve over volümleri için bu organlar elipsoid olarak kabul edilerek ultrasonografide volum ayarında 3 kadrandan ölçüm alındı ve cihaz tarafından hesaplanan volümler cm^3 cinsinden kaydedildi. Uterus volümü ölçülürken longitudinal çap için fundustan serviksi içine almayacak şekilde sagittal planda ölçüm yapıldı. Transvers çap için probu 90 derece döndürdükten sonra kornual bileşke hizasından ölçüm yapıldı.

Anteroposterior ap için ise uterin fundusun en geniş yerinden ölçüm yapıldı. Overleri bulmak için prob uterustan laterale kaydırarak internal iliak arter ve ven bulundu. Arter ve venin hemen medialinde overler bulundu ve ultrasonografi cihazının volüm ayarında ölçüm yapıldı. Ayrıca overde görülen kistik yapılar da varsa kaydedildi.

Daha sonra uterus sagittal planda iken internal servikal os görüntülendi. Bu esnada prob yana kaydırıldı ve korposervikal bileşke hizasında uterin arter görüntülendi. Doppler analizinde uterin arter için pik sistolik akım (PS), end diastolik akım (ED), PS/ED, resistans indeks (RI) ve pulsatilite indeks (PI) kaydedildi. Tüm hastalar için sağ ve sol uterin arter ayrı ayrı ölçülerek ortalama değerleri alındı.

Tedavi olarak rahim içi araç uygulanacak hastalardan uygulama öncesi yazılı onam alındı. Rahim içi araç adet döneminde araştırmacı tarafından steril şartlarda takıldı. Uygulama ncesi veya sonrasında antibiyotik profilaksisi yapılmadı. Vajinal enfeksiyonu olan olgular tedavi edildikten sonra rahim içi araç uygulandı. Uygulamada lokal anestezi ya da sedasyona gerek görülmedi. Hastalara rahim içi araçla ilgili ayrıntılı bilgi verilerek olası komplikasyonlar yan etkiler hakkında bilgilendirildi, takip kartı dolduruldu ve her kontrolde yanında getirmesi istendi. Ayrıca rahim içi aracın tedaviye ek olarak kontraseptif etkisi de anlatılarak hasta bilgilendirildi. Ani kanama, şiddetli karın ağrısı, akıntı, kötü koku gibi durumlar olduğunda kontrol süresini beklemeden gelmeleri önerildi.

Tedavi olarak estradiol valerat/dienogest preparatını kullanacak olan hastalara tedaviye adetin 1.günü başlaması gerektiği söylendi. Tedavi süresinde ilacın her gün 1 adet hep aynı saatte alınacağı ve ilacın bittiği durumda ara verilmeden diğer kutuya geçmesi gerektiği vurgulandı. Tedavinin kesintisiz sürmesi gerektiği konusunda hasta bilgilendirildi. Beklenmeyen bir yan etki olduğunda hemen tarafımıza başvurması gerektiği söylendi.

HASTA TAKİBİ

Tüm hastalar tedavinin 1.ayında ve 3.ayında kontrole çağırıldı. Hastalara her gelişte kanama miktarı, yan etki, memnuniyet (3l likert), tedaviyi bırakma sorgulandı. Ayrıca her gelişte hastalar fizik muaye ve ultrasonografik değerlendirmeye tabi tutuldu. Uterin arter doppler ölçümleri kaydedildi.

Kontrol zamanı geldiği halde kontrole gelmeyen hastalar telefonla aranarak çağırıldı. Ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ulaşılan ve tedaviyi bıraktığını ifade eden hastaların ise tedaviyi kaçınıcı ayda ve ne sebeple bıraktığını sorularak kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistic 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Sensitivite, spesifisite ve kesim değeri hesaplamalarında ROC analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95 lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

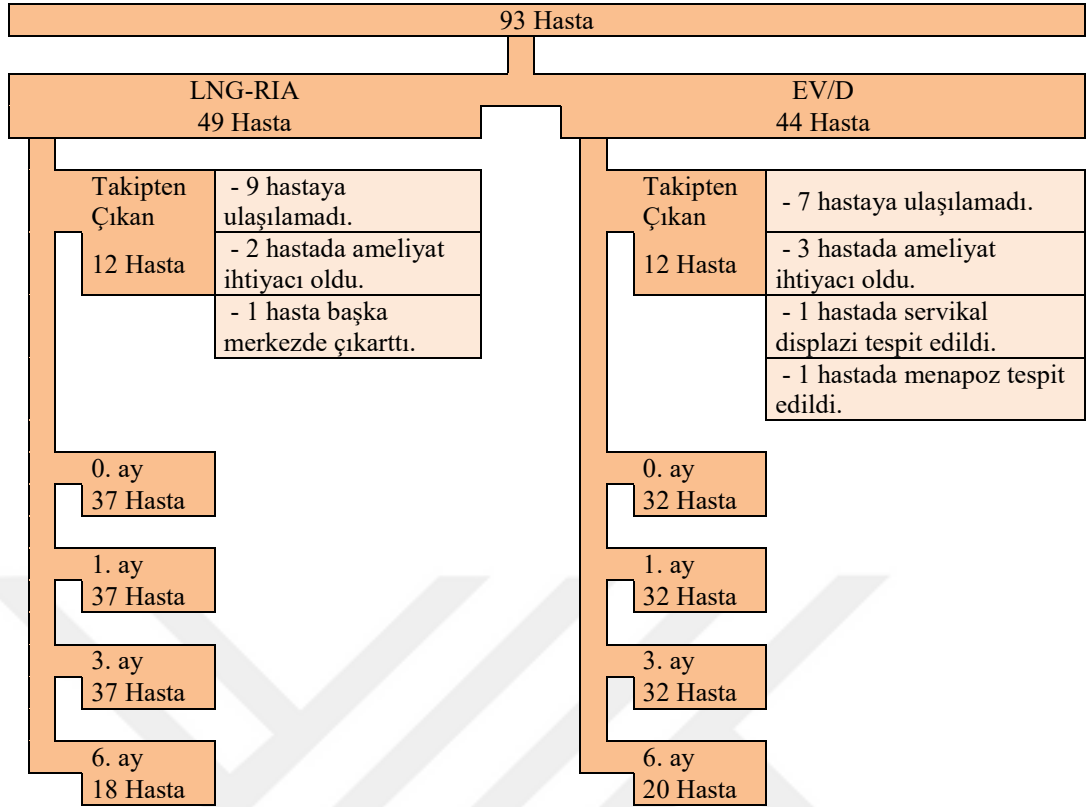
4. BULGULAR

Anormal uterin kanaması olan 93 gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 49 tanesine endikasyon dahilinde LNG-RİA uygulandı. 44 tanesine EV/DN tedavisi başlandı.

LNG-RİA uygulanan 49 hastadan 12 tanesi takiplerine gelmedi. Bu nedenle bu hastalar tedaviyi bırakmış olarak kabul edildiler. Takiplerine gelmeyen 12 hastaya telefon ile ulaşılmaya çalışıldığında 9 tanesine ulaşılamadı. 2 tanesi aşırı kanama nedeniyle ameliyat ihtiyacı doğduğu için tedaviyi bırakmak zorunda kaldı. 1 tanesi ise memnun kalmadığı için rahim içi aracı dış merkezde çıkarttığını ifade etti. Bu hastalardan geriye kalan 37 tanesi tedavinin 1.ay ve 3.ay kontrollerine geldiler. 37 hastanın 18 tanesi ayrıca 6.ay kontrollerine de gelmiş olup muayene bulguları ayrıca kaydedildi. LNG-RİA bırakılma oranı %24,48 olup tedaviyi tamamlama oranı %75,52 dir.

EV/DN tedavisi başlanan 44 hastadan 12 tanesi takiplerine gelmedi. Bu nedenle bu hastalar tedaviyi bırakmış olarak kabul edildiler. 12 hastaya telefon ile ulaşılmaya çalışıldığında 7 tanesine ulaşılamadı. 3 tanesi tedaviyi kendi istekleri ile bıraktıklarını ifade ettiler ve tedaviyi bırakma sebepleri sorularak kaydedildi. 1 tanesi tedaviler esnasında alınan smear sonucu “LSIL, diğer HPV+” olarak raporlanması üzerine tarafımızca çalışma dışı bırakılarak kolposkopiye yönlendirildi. 1 tanesi ise ilacı kullandığı esnada adet göremediği için tarafımızca yeniden yapılan tetkiklerde FSH:49 IU olması sebebiyle menapoz kabul edilerek tedavi 2.ayında sonlandırıldı. Bu hastalardan geriye kalan 32 tanesi tedavinin 1.ay ve 3.ay kontrollerine geldiler. 32 hastanın 20 tanesi ayrıca 6.ay kontrollerine de gelmiş olup muayene bulguları ayrıca kaydedildi. EV/DN tedavisini bırakma oranı %27,27 olup tedaviyi tamamlama oranı %72,73 tür.

Toplamda 93 hastadan 24 tanesi tedaviyi bırakmış olup tedaviyi ve çalışmayı tamamlayan hasta sayısı 69 dur. Tedavinin bırakılma oranları açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. ($p=0,743$).



Şekil 7: Tedavi akış şeması

İstatistiksel analizler 69 hasta üzerinden yapıldı. Hastaların yaşları 30 ile 50 arasında değişiyor olup ortalama yaş $41,7 \pm 5,097$ dir. Hastaların hepsi polikliniğe anormal uterin kanama ile başvurmuş olup ortalama menstrual siklus süresi $25,4 \pm 4,29$ gündü. Hastaların demografik ve menstrual siklus bilgileri Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6: Demografik ve menstrual siklus değerleri tablosu

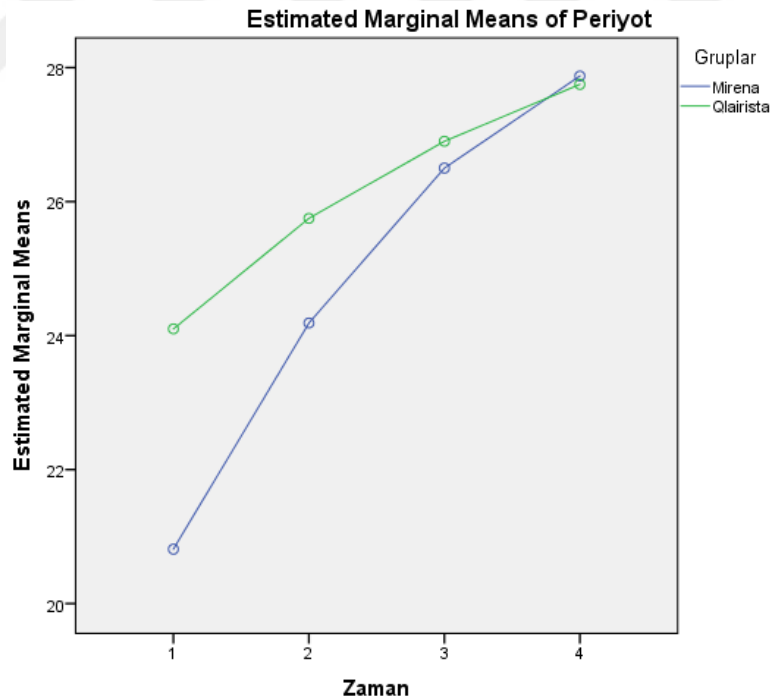
	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	41,70	5,09	30,00	50,00
Menarş yaşı	13,16	1,34	11,00	16,00
Gravida	3,17	1,45	0,00	10,00
Parite	2,59	1,06	0,00	5,00
Vücut kitle İndeksi (VKI)	27,39	4,39	20,08	39,06
Menstruel siklus süresi (gün)	25,40	4,29	16,00	39,00
Adet süresi (gün)	7,80	2,53	1,00	20,00
Kullanılan ped adedi	6,70	4,46	1,00	35,00

Bu ortalama değerler açısından her iki tedavi grubu arasında istatistiki verileri etkileyebilecek anlamlı bir fark bulunmamakta olup her iki grup da demografik bilgiler ve menstrual sikluslar açısından benzer dağılımlar göstermektedir.

Çalışmaya katılan 69 hastadan 48 tanesi (%69,56)vajinal doğum, 16 tanesi (%23,18) sezaryen doğum yapmış olup 4 tanesi (%5,7) hem vajinal hem sezaryen ile doğum yapmıştı. 1 hastanın ise (%1,4) hiç doğumu yoktu. Doğum şekli açısından hasta grupları arasında anlamlı fark olmayıp her iki hasta grubu da benzer dağılım göstermektedir.

Menstruel siklus süresine bakıldığında hastalarımız normale göre daha sık ve daha uzun süreler adet görmekte idi. Tedavi verilen her iki hasta grubunda da tedavi sonucunda hastaların menstrual siklus süreleri anlamlı olarak uzadı, adet gördükleri gün sayısı anlamlı olarak azaldı. Menstruel siklus süresi açısından değişim Grafik 1 de ve Tablo 7 de gösterilmiştir.

Grafik 1: Zamana bağlı olarak menstrual siklus değişim grafiği



Tablo 7: Menstruel siklus süresinin gruplar arası zamana bağlı değişim tablosu

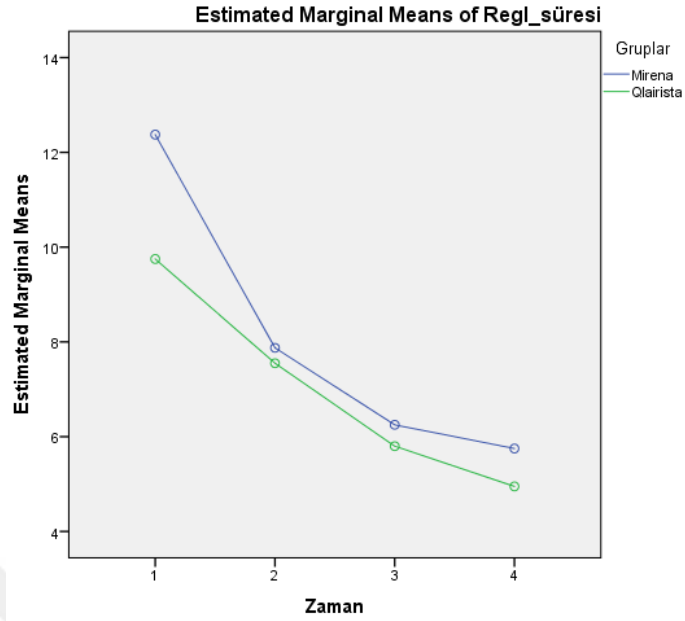
Aylar	Gruplar	n	Menstruel Siklus Süresi Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p
0.ay	LNG-RİA	37	20,81	8,96	15	40	0,659
	EV/DN	32	24,10	8,52	10	60	
	Total	69	23,25	8,90	10	60	
1.ay	LNG-RİA	37	24,19	3,69	18	30	0,335
	EV/DN	32	25,75	3,98	20	30	
	Total	69	25,25	3,97	18	30	
3.ay	LNG-RİA	37	26,50	2,03	20	30	0,454
	EV/DN	32	26,90	2,33	15	30	
	Total	69	26,68	2,68	20	30	0,001*
6.ay	LNG-RİA	18	27,88	1,08	26	30	0,641
	EV/DN	20	27,75	0,85	26	30	
	Total	38	27,81	0,95	26	30	0,001*

**Her iki grubun 0. aydaki verileri 3.aydaki ve 6.aydakilerle karşılaştırdığımızda menstrüel siklus süresi anlamlı olarak azaldı (p:0.001)*

Tabloda tedavi gruplarında ayrı ayrı menstrüel siklus süresi verilmiştir. Bu tabloya bakıldığında menstruel siklus süresi zamana bağlı olarak artış gösterdi ve bu artış 3 ve 6 aylık tedavinin sonunda istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001) Tedavi başlangıcında hastaların toplam menstrüel siklus süresi 23,25 gün iken tedavinin 3. ayında bu süre 26,68 oldu. Tedaviye 6. aya kadar devam eden hastalarda ise süre ortalama 27,81 gün oldu. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların tedavi süresi boyunca adet süreleri de zamana bağlı olarak değişmiş olup bu değişim grafik 2 de ve tablo 8 de gösterilmiş.

Grafik 2: Zamana bağılı olarak adet süresinin değişim grafiği



Tablo 8: Adet süresinin gruplar arası zamana bağılı değişim tablosu

Aylar	Gruplar	n	Adet Süresi Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p
0.ay	LNG-RİA	37	12,38	8,43	4	30	0,019
	EV/DN	32	9,75	4,1	3	20	
	Total	69	10,52	5,56	3	30	
1.ay	LNG-RİA	37	7,88	2,24	4	15	0,576
	EV/DN	32	7,55	2,39	3	12	
	Total	69	7,65	2,25	3	15	
3.ay	LNG-RİA	37	6,25	1,23	4	13	0,788
	EV/DN	32	5,8	1,19	3	15	
	Total	69	6,37	1,96	3	15	0,001*
6.ay	LNG-RİA	18	5,75	1,34	4	8	0,418
	EV/DN	20	4,95	1,23	3	7	
	Total	38	5,31	1,32	3	8	0,000*

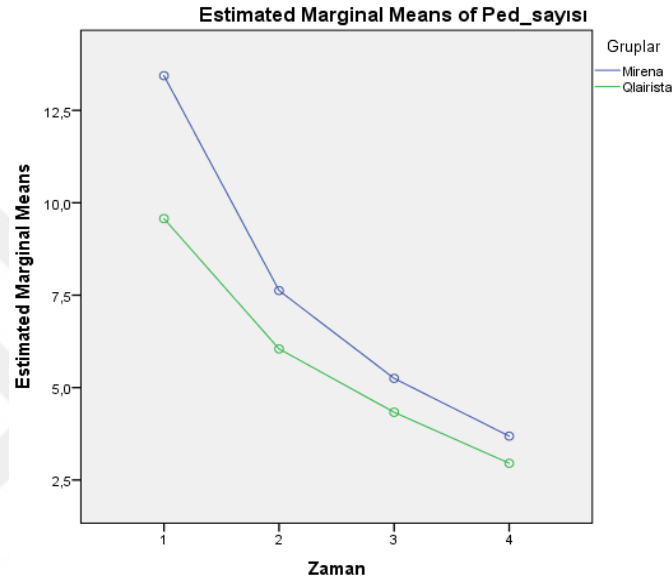
* Her iki grubun 0. aydaki verileri 3.aydaki ve 6.aydakilerle karşılaştırdığımızda adet süresi anlamlı olarak azaldı (p:0.001)/ (p:0,000)

Tablo 8 de her iki tedavi grubunda da 3. Ay ve 6. Ay kontrollerinde adet sürelerinde anlamlı azalma oldu. Tedavi başlangıcında ortalama 10,52 gün adet gören hastalar tedavinin 3.ayında ortalama 6,37 gün, tedavinin 6.ayında ise 5,31 gün adet görüyordu. Bu kısalma istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,001 ve p=0,000)

Ancak her iki tedavi grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilemedi.

Hastalara tedaviye başlamadan ve tedavi süreci boyunca kullandıkları ped sayıları sorularak kaydedildi. Ped sayıları açısından karşılaştırıldığında hastaların tedavi süreci boyunca kullandıkları ped sayısında düşüş olduğu görüldü. Ped sayısındaki değişimler grafik 3 te ve tablo 9 da gösterilmiştir.

Grafik 3: Kullanılan ped sayısının zamana bağlı değişim grafiği



Tablo 9: Ped sayısının gruplar arası zamana bağlı değişim tablosu

Aylar	Gruplar	n	Ped Sayısı Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	P
0.ay	LNG-RİA	37	13,44	9,26	1	35	0,651
	EV/DN	32	9,57	7,58	1	35	
	Total	69	10,64	8,79	1	35	
1.ay	LNG-RİA	37	7,62	4,47	1	21	0,717
	EV/DN	32	6,05	3,33	2	21	
	Total	69	6,72	6,35	1	21	
3.ay	LNG-RİA	37	5,25	2,40	1	14	0,330
	EV/DN	32	4,33	1,46	1	14	
	Total	69	6,71	2,52	1	14	0,001*
6.ay	LNG-RİA	18	3,69	2,67	2	13	0,089
	EV/DN	20	2,95	0,97	1	4	
	Total	38	3,27	1,91	1	13	0,000*

* Her iki grubun 0. aydaki verileri 3.aydaki ve 6.aydakilerle karşılaştırdığımızda ped sayısı anlamlı olarak azaldı (p:0.001)/ (p:0,000)

Tabloda da görüldüğü gibi ped sayısında zamana bağlı olarak anlamlı bir azalma izlendi. Tedavinin başlangıcında günde ortalama 10,64 ped kullanan hastalar tedavinin 3. ayında günde 6,71 ped kullanmaya başladı. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p= 0,001$) Tedavinin 6. ayında ise kullanılan ped sayısı 3,27 ye kadar düşüş gösterdi. Bu düşüş ise istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır. ($p=0,000$) Ancak her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında ped sayısı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Hastaların tedavi sonrasında adet öncesi lekelenme şikayetlerinde de anlamlı bir azalma olmuştur. Hastaların adet öncesi lekelenme şikayetlerindeki değişim tablo 10 da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastaların adet öncesi lekelenme değişim tablosu

ADET ÖNCESİ LEKELENME						
Aylar	Gruplar	Var(n)	Yok(n)	Var(%)	Yok(%)	p
0.ay	LNG-RİA	22	15	59,46%	40,54%	0,533
	EV/DN	16	16	50,00%	50,00%	
	Total	38	31	55,07%	44,93%	
1.ay	LNG-RİA	15	22	40,54%	59,46%	0,691
	EV/DN	12	20	37,50%	62,50%	
	Total	27	42	39,13%	60,87%	
3.ay	LNG-RİA	7	30	18,92%	81,08%	0,129
	EV/DN	7	25	21,88%	78,13%	
	Total	14	55	20,29%	79,71%	0,001*
6.ay	LNG-RİA	1	15	6,25%	93,75%	0,023
	EV/DN	2	17	10,53%	89,47%	
	Total	3	32	8,57%	91,43%	0,000*

* Her iki grubun 0. aydaki verileri 3. aydaki ve 6. aydakilerle karşılaştırdığımızda adet öncesi lekelenme anlamlı olarak azaldı ($p:0.001$)/ ($p:0,000$)

Yukarıdaki tabloya bakıldığında LNG-RİA tedavisine alınan 37 hastanın %59,46'sı tedavi başlangıcında adet öncesi lekelenme şikayeti tarifliyordu. Tedavinin 3. ayına geldiğinde şikayeti devam eden hasta sayısı %18,92 ye düşmüştü. Tedavinin 6. ayına geldiğinde ise bu oran %6,25 idi. EV/DN tedavisi alan 32 hastanın ise %50'si

adet öncesi lekelenme tarifliyordu. Tedavinin 3.ayında bu %21,88 e, 6.ayında ise %10,53 e düştü. Totalde bakıldığında tedavinin başlangıcında %55,07 hasta adet öncesi lekelenme tariflerken 3.ayın ve 6.ayın sonunda bu oran sırasıyla %20,29 ve %8,57 ye düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır. (p=0,001 ve p=0,000) Her iki tedavi grubunda ise şikayetlerin gerilemesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tedaviye çalışma amaçlı çağırılan hastalardan bazıları 3.aydan sonra da tedaviye devam ederek 6.ay kontrollerine gelmiştir. Bu nedenle devam eden hastaların da verileri toplanarak analiz edilmiştir. Tablodaki hasta sayısındaki düşüşlerin sebebi her hastanın 6.ay kontrolüne gelmemesinden kaynaklanmaktadır.

Hastaların tedavi sonrasında adet sonrası lekelenme şikayetlerinde de anlamlı bir azalma olmuştur. Bu azalma tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 11: Hastaların adet sonrası lekelenme değişim tablosu

ADET SONRASI LEKELENME						
Aylar	Gruplar	Var(n)	Yok(n)	Var(%)	Yok(%)	P
0.ay	LNG-RİA	22	15	59,46%	40,54%	0,884
	EV/DN	16	16	50,00%	50,00%	
	Total	38	31	55,07%	44,93%	
1.ay	LNG-RİA	18	19	48,65%	51,35%	0,698
	EV/DN	15	17	46,88%	53,13%	
	Total	33	36	47,83%	52,17%	
3.ay	LNG-RİA	7	30	18,92%	81,08%	0,125
	EV/DN	8	24	25,00%	75,00%	
	Total	15	54	21,74%	78,26%	0,003*
6.ay	LNG-RİA	0	16	0,00%	100,00%	0,807
	EV/DN	2	18	10,00%	90,00%	
	Total	2	34	5,56%	94,44%	0,000*

* Her iki grubun 0. aydaki verileri 3.aydaki ve 6.aydakilerle karşılaştırdığımızda adet sonrası lekelenme anlamlı olarak azaldı (p:0.003)/ (p:0,000)

Tabloya bakıldığında LNG-RİA tedavisine alınan 37 hastanın %59,46sı tedavi başlangıcında adet sonrası lekelenme şikayeti tarifliyordu. Tedavinin 3.ayına geldiğinde şikayeti devam eden hasta sayısı %18,92 ye düşmüştü.Tedavinin 6.ayına

geldiğinde ise bu sayı 0 idi. EV/DN tedavisi alan hastaların ise %50'si adet sonrası lekelenme tarifliyordu. Tedavinin 3. ayında bu sayı %25'e 6. ayında ise %10'a düştü. Totalde bakıldığında tedavinin başlangıcında %50 hasta adet öncesi lekelenme tariflerken 6. ayın sonunda bu oran %5,56 ya düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır. (p=0,000) Her iki tedavi grubunda ise şikayetlerin gerilemesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hastaların tedavi sürecinde belirtmiş oldukları yan etkiler de kayıt altına alınmıştır. Bu etkiler tablo 12 de gösterilmiştir.

Tablo 12: Yan etki tablosu

Yan Etkiler	LNG-RİA	EV/D	Total
Akne	0 0,00%	2 6,70%	2 3,00%
Amenore	1 2,70%	2 6,70%	3 4,50%
Baş Ağrısı	0 0,00%	1 3,30%	1 1,50%
Dismenore	0 0,00%	5 16,70%	5 7,50%
Duygu Durum Değişimi	0 0,00%	1 3,30%	1 1,50%
İstah Artışı	0 0,00%	2 6,70%	2 3,00%
Karın Ağrısı/Bulantı	1 2,70%	1 3,30%	2 3,00%
Meme hassasiyeti	1 2,70%	5 16,70%	6 9,00%
Metroraji	6 16,20%	2 6,70%	8 11,90%
Over Kisti Gelişimi	11 29,70%	3 10,00%	14 20,90%
Pelvik Ağrı	10 27,00%	1 3,30%	11 16,40%
Sıcak Basması	2 5,40%	1 3,30%	3 4,50%
Vajinal Kuruluk	0 0,00%	1 3,30%	1 1,50%
Vajinit	3 8,10%	1 3,30%	4 6,00%

Tabloya bakıldığında LNG-RİA kullanan hastalarda en sık görülen yan etki (%29,7) over kisti gelişimidir. Bunu %27 ile pelvik ağrı takip eder. EV/DN kullanan hastalarda ise en sık görülen yan etki dismenore ve meme hassasiyetidir. (%16,7)

LNG-RİA kullanan hastaların %73 ü EV/DN kullanan hastaların %71,9 u tedaviden memnun kalmıştır. Ancak bu memnuniyet istatistiksel olarak anlamlı değildir. Memnuniyet açısından her iki grup arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Takipleri esnasında tedaviye cevap vermeyen ve operasyon ihtiyacı doğan hastalar değerlendirildiğinde hastaların büyük bir çoğunluğunda operasyon ihtiyacı duyulmadığı belirlendi. LNG-RİA kullanan hastalardan 5 tanesi takipleri esnasında histerektomi oldu. Bu hastalardan 4 tanesi merkezimizde opere edilmiş olup 1 tanesi dış merkezde opere oldu. Dış merkezde opere olan hastaların ameliyat patolojilerinin sonucuna ulaşılammış olup merkezimizde opere edilen 4 hastadan 2 tanesinin ameliyat patolojisi adenomyozis, 1 tanesinin adenomyozis ve endometrial polip, 1 tanesinin ise fokal atipili hiperplazi-basit tipisiz hiperplazi olarak raporlandı. EV/DN tedavisi olan hasta grubunda 2 hasta histerektomi oldu. Bu hastalardan 1 tanesi dış merkezde opere olduğu için patoloji sonucuna ulaşılammazken 1 tanesi merkezimizde opere edildi. Bu hastanın ameliyat patolojisi adenomyozis olarak raporlandı. EV/DN tedavisi olan hasta grubunda 2 hasta ise takipleri esnasında kanamalarının artması sebebiyle yapılan ultrasonografide endometrial polip görülmesi üzerine operatif histeroskopi ve polipektomi yapıldı. Bu 2 hastanın da patoloji sonucu endometrial polip olarak raporlandı. Bu hastalarda tedaviye başlamadan önce yapılmış olan endometrial örneklemede ve ultrasonografi muayenesinde endometrial polipe rastlanmamış olup endometrial polipin tedavi sürecinde oluştuğu kanısı oluştu.

Çalışmaya alınan hastalarda anormal uterin kanama sebebiyle hastalara endikasyon dahilinde endometrial örnekleme ve küretaj yapılmıştır. Çalışma başlangıcındaki 93 hastadan 85 hastaya (%91,3) küretaj yapıldı, malignite olmadığı konfirme edildi.

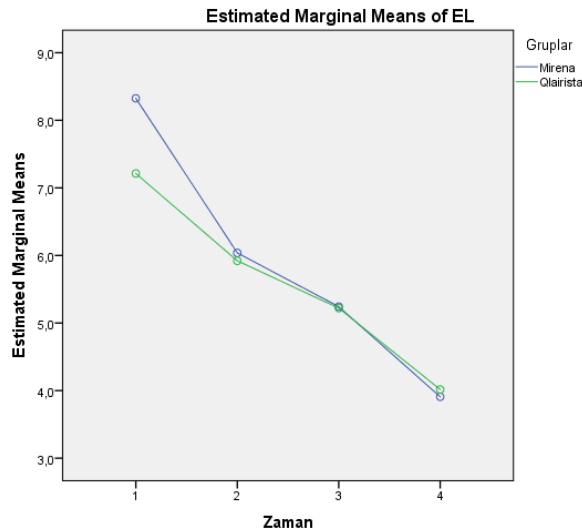
Hastalara tedavi başlangıcında daha önce anormal uterin kanama sebebiyle kan transfüzyon ihtiyaçları olup olmadığı sorulduğunda 93 hastadan 3 tanesinin (%3,2) daha önce kanama sebebiyle transfüzyon ihtiyacı olduğu öğrenildi. 2 hasta (%2,1) ise tedavi sürecinde kan transfüzyonuna ihtiyaç duydular ve yoğun vajinal kanamadan dolayı rahim içi aracın disloke olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldılar. Bu hastaların verileri çalışma dışı oldukları için analiz edilmedi. Hemoglobin parametresi takibi esnasında hastaların tedavi sürecinde zaman geçtikçe Hb değerlerinde artış olduğu gözlenmiştir. Bu artış tablo 13 de gösterilmiştir.

Tablo 13: Hb değerlerinin gruplar arası zamana bağlı değişim tablosu

Aylar	Gruplar	n	Hb Değeri	Standart sapma	P
0.ay	LNG-RİA	37	11,5	1,45	0,763
	EV/DN	32	11,78	1,25	
	Total	69	11,62	1,35	
1.ay	LNG-RİA	37	12,21	1,46	0,357
	EV/DN	32	12,11	1,08	
	Total	69	12,17	1,28	
3.ay	LNG-RİA	37	12,47	1,6	0,017
	EV/DN	32	12,42	0,83	
	Total	69	12,45	1,29	0,094
6.ay	LNG-RİA	18	12,6	1,27	0,577
	EV/DN	20	12,05	0,73	
	Total	38	12,35	1,08	0,057

Tedavi başlangıcında hastaların hb ortalaması 11,62 iken tedavinin 3. ayında bu ortalama 12,45 e yükselmiştir. 6 aya kadar tedavisi devam eden kısıtlı sayıda hastada ise bu ortalama 12,35 olmuştur. Hb değerlerinde her ne kadar artış izlense de bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,094$ ve $p=0,057$) Tedavi grupları arasında da anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Ultrasonografi takibi yapılan hastaların endometrial kalınlık açısından yapılan takiplerinde endometrial kalınlık değerinin tedavi süreci ilerledikçe incelendiği gözlenmiştir. Endometrial kalınlık değerinin zamana bağlı olarak ortalama değerleri grafik 4 te gösterilmiştir.

Grafik 4: Zamana göre endometrial kalınlık değeri değişimi

Grafikte her iki tedavi grubunda da verilen tedavilerin endometrial kalınlık değerini anlamlı olarak azalttığı görölmüştür. ($p=0,017$) ancak tedavi etkinliği açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Tedavinin 3. ayında da endometrium kalınlığı azalmış ancak bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,088$)

Uterus ve over volümleri açısından takip edilen hastalarda uterus ve over volümlerinde de azalmalar gözlenmiştir. Uterus ve over volümlerindeki değişimlerin zamana bağlı ortalaması tablo 14 te gösterilmiştir.

Tablo 14: Uterus ve over volümlerinin değişim tablosu

	Ortalama(cm3)	Standart sapma	Minimum	Maksimum	P
Uterus Volumü 0.ay	137,70	63,73	57,59	327,49	
Uterus Volumü 1.ay	126,22	55,67	60,09	325,71	
Uterus Volumü 3.ay	110,49	50,30	53,71	324,30	
Uterus Volumü 6.ay	78,99	66,41	40,92	315,63	0,014
Sağ Over Volumü 0.ay	7,49	9,03	1,11	55,24	
Sağ Over Volumü 1.ay	6,08	5,29	1,04	28,38	
Sağ Over Volumü 3.ay	5,63	4,66	1,12	26,18	
Sağ Over Volumü 6.ay	4,23	4,35	1,04	14,90	0,005
Sol Over Volumü 0.ay	7,42	9,88	1,27	58,85	
Sol Over Volumü 1.ay	8,34	11,29	0,88	56,76	
Sol Over Volumü 3.ay	6,97	10,32	0,82	61,44	
Sol Over Volumü 6.ay	3,99	5,34	1,23	31,72	0,009

Hastalar uterus ve over volümleri açısından değerlendirildiğinde zamanla volümlerde azalma olduğu izlenmiştir. Tedavi başlangıcında hastaların uterus volümleri ortalama 137,70 iken tedavinin 6. ayında 78,99 a gerilemiştir. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,014$) Aynı şekilde sağ over volümleri de 7,49 dan 4,23'e, sol over volümleri 7,42 den 3,99 a gerilemiştir. Bu azalmalar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,005/p=0,009$)

Son olarak hastaların uterin arter parametreleri değerlendirilmiştir. Uterin arter PI değeri ortalamaları tablo 15 te gösterilmiştir.

Tablo 15: Uterin arter PI değeri ortalamaları tablosu

Aylar	Gruplar	n	PI Değeri	Standart sapma	P
0.ay	LNG-RİA	37	5,45	5,00	0,645
	EV/DN	32	5,42	3,04	
	Total	69	5,44	4,12	
1.ay	LNG-RİA	37	5,35	2,94	0,017
	EV/DN	32	6,94	6,59	
	Total	69	6,13	5,08	
3.ay	LNG-RİA	37	5,81	3,30	0,380
	EV/DN	32	5,25	4,23	
	Total	69	5,54	3,75	
6.ay	LNG-RİA	18	2,87	2,62	0,673
	EV/DN	20	3,34	3,22	
	Total	38	3,10	2,91	

* Her iki grubun 0. aydaki verileri 1.aydaki,3.aydaki ve 6.aydakilerle karşılaştırdığımızda PI değeri anlamlı olarak azaldı (p:0,031)/(p:0,011)/(p:0,009)

Tedavi başlangıcında hastaların uterin arter PI değerleri ortalaması 5,44 iken tedavi sonunda bu değerin 3,1 e gerilediği izlenmiştir. Bu azalma 1.aydan itibaren anlamlı bulunmuştur. Hastaların tedavinin 1. Ayında, 3.ayında ve 6.ayında uterin arter PI değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,031/p=0,011/p=0,009) Ancak tedavi gruplarının PI değeri açısından anlamlı fark göstermedikleri izlenmiştir.

Yine aynı şekilde uterin arter RI değeri değerlendirilmiştir. Uterin arter RI değeri ortalamaları tablo 16 da gösterilmiştir.

Tablo 16: Uterin arter RI değeri ortalamaları tablosu

Aylar	Gruplar	n	RI Değeri	Standart sapma	P
0.ay	LNG-RİA	37	1,03	0,28	0,003
	EV/DN	32	1,17	0,2	
	Total	69	1,09	0,25	
1.ay	LNG-RİA	37	1,13	0,28	0,995
	EV/DN	32	1,13	0,3	
	Total	69	1,13	0,29	
3.ay	LNG-RİA	37	1,16	0,3	0,879
	EV/DN	32	1,01	0,22	
	Total	69	1,08	0,27	
6.ay	LNG-RİA	18	0,65	0,5	0,924
	EV/DN	20	0,71	0,5	
	Total	38	0,68	0,5	

* Her iki grubun 0. aydaki verileri 1.aydaki,3.aydaki ve 6.aydakilerle karşılaştırdığımızda RI değerindeki azalma anlamlı değildir.

Uterin arter RI değerleri açısından hastalar değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında RI ortalaması 1,09 iken tedavinin 3.ayında bu değer 1,08 dir. Tedavinin 6.ayına gelindiğinde ise kısıtlı sayıda hastada bakılan bu değer 0,68e gerilemiştir ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,527)

Son olarak hastalarda değerlendirilen uterin arter PS değerinin tablosu aşağıda tablo 17 de gösterilmiştir.

Tablo 17: Uterin arter PS değeri ortalamaları tablosu

Aylar	Gruplar	n	PS Değeri	Standart sapma	P
0.ay	LNG-RİA	37	47,59	10,36	0,198
	EV/DN	32	48,81	7,91	
	Total	69	48,19	9,17	
1.ay	LNG-RİA	37	48,03	7,95	0,496
	EV/DN	32	46,78	9,25	
	Total	69	47,42	8,54	0,976*
3.ay	LNG-RİA	37	46,40	8,71	0,249
	EV/DN	32	46,91	6,40	
	Total	69	46,65	7,59	0,648*
6.ay	LNG-RİA	18	33,53	23,31	0,429
	EV/DN	20	33,88	21,28	
	Total	38	33,70	22,10	0,219*

* Her iki grubun 0. aydaki verileri 1.aydaki,3.aydaki ve 6.aydakilerle karşılaştırdığımızda PS değerindeki azalma anlamlı değildir.

Uterin arter PS değerlerine bakıldığında tedavi başlangıcında hastaların ortalama değeri 48,19 iken tedavinin 3.ayında 46,65 tir ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,648) Tedavinin 6.ayına geldiğinde kısıtlı sayıda hastada bakılan değerlerin ortalaması ise 33,7 ye gerilemiştir ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,219)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada anormal uterin kanama sebebiyle estradiol valerat/dienogest (EV/DN) veya levonorgestrel RİA (LNG-RİA) tedavisi uygulanan hastalarda menstrual kanama miktarlarının, kanama semptomlarının, anemi parametrelerinin, ultrason bulgularının ve uterin arter doppler indekslerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda her iki tedavinin de hastaların anormal uterin kanama şikayetlerinde gerilemeyi sağladığı ve ultrasonografide endometrium kalınlığı, uterus ve over volümlerinde azalma sağladığı tespit edilmiştir. Ancak her iki tedavinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Uterin arter doppler parametrelerinde ise uterin arter PI değerinde anlamlı bir azalma olurken RI ve PS değerlerindeki değişimler anlamlı bulunmamıştır.

Reprodüktif çağıdaki kadınlarda sıklıkla görülen bir problem olan ve hastaların yaşam kalitelerini ileri düzeyde etkileyen anormal uterin kanama, beraberinde pek çok problemi de getirmektedir. Bu sebeple kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine olan başvuruların önemli bir kısmını anormal uterin kanamalı hastalar oluşturmaktadır. Başvuran hastaların sıklıkla şikayetçi olduğu durumlar miktarı ve sıklığı artmış kanamalar, beklenen menstruasyon dönemi dışında oluşan ara kanama ve lekelenmeler, kanama yoğunluğuna bağlı olarak gelişen anemi sonucu halsizlik ve sürekli olan kanamalar sebebiyle hayat kalitesinde düşmelerdir.

Tıbbın son yıllarda gelişmesi ile birlikte anormal uterin kanamalı hastalar için histerektomi tek ve kaçınılmaz son olmaktan çıkmıştır. Son yıllarda etkin olarak kullanılan çok fazla medikal tedavi seçeneği bulunmaktadır. Menapoz sonrası dönemde histerektomi iyi bir seçenek olsa da hem ameliyatın ve anestezinin getirdiği komplikasyon riskleri, hem sağlık sistemine oluşturmuş olduğu maliyet nedeniyle medikal tedaviler histerektomiye göre öncelikli olarak tercih edilmektedir. [2]

Organik patolojilerde nedene yönelik tedaviler uygulanırken organik patolojisi olmayan hastalara rutinde kullanılan ve ulusal/uluslararası rehberlerde yer alan tedavilerden biri başlanır. Bu tedaviler kombine oral kontraseptifler, progestinler, traneksanamik asit veya LNG-RİA sistemleri gibi tedavilerdir. [1]

Bizim çalışmamızdaki amaçlarımızdan biri de bu tedavilerin etkinliğini göstermek ve hastaların hayat kalitelerindeki değişimleri takip edebilmek idi. Yine

çalışmamız sayesinde anormal uterin kanamalı hastalarda ultrasonografide sıklıkla gördüğümüz endometrial kalınlık artışı, uterus volümündeki artış gibi patolojilerin de azalmasını hedeflendi. Bu çalışmadaki bir diğer hedefimiz ise uterin kan akımı azaltarak anormal uterin kanama şikayetlerinde gerileme sağlanmasıdır. Uterin kan akımını gösteren en önemli parametreler olan uterin arter PI,RI ve PS değerleri takip edildi.

Yapılan geçmiş çalışmalarda anormal uterin kanama tedavisi alanlarda uterin arter doppler indekslerinde değişimler olabileceği bulunmuştur. EV/DN ve LNG-RİA kullanıcılarının uterin arter doppler akımları ve kanama miktarlarının karşılaştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma vardır. LNG-RİA ve EV/DN preparatı farklı çalışmalarda farklı tedavi yöntemleri ile karşılaştırılmış olsa da birbirleri ile karşılaştırıldıkları bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Beelen ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu bir çalışmada ağır menstruel kanaması olan hastalarda LNG-RİA ve endometrial ablasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Çalışmada her iki tedavinin de hastaların kanama şikayetlerini önemli ölçüde azalttığı, hayat kalitesini artırdığı bulunmuştur. Ancak her iki tedavi yönteminin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.[65] 2015 te yayınlanan başka bir çalışmada LNG-RİA ile oral kontraseptif kullanan adenomyotik hastalar karşılaştırılarak 6 ay boyunca takip edilmiştir. Hastalardan adet günlüğü tutması istenerek kanama düzeni takip edilmiş ve ultrasonografi takibi yapılmıştır. Her iki tedavide de 6 aylık kullanımdan sonra ağrı ve kanama şikayetleri önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Her iki grup kıyaslandığında şikayetlerde azalma açısından oral kontraseptif daha üstün olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında LNG-RİA'nın üstün olduğu çalışmalar sıklıkta iken bu çalışmada literatürden farklı olarak oral kontraseptif daha üstün bulunmuştur.[66]

Ahrendt ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise etinil estradiol/levonorgestrel ile EV/DN preparatları karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da 399 hasta olacak şekilde toplamda 798 hasta değerlendirilmiştir. EV/DN alan hastalar önemli ölçüde daha az kanama ve lekelenme rapor etmişlerdir.[67] Bizim çalışmamızda da her iki hasta grubunda hastaların menstruel siklusla alakalı olan sık adet görme, adet miktarının fazla olması, adet öncesi ya da sonrası lekelenme, metroraji şikayetleri önemli ölçüde azalmıştır. Ancak her iki tedavinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.

Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada EV/DN tedavisi alan hastalarda plasebo grubuna göre adet kanaması miktarının azaldığı, hemogram ve ferritin değerlerinin arttığı gösterilmiştir.[68] Yine benzer şekilde Wasiak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada EV/DN ve plasebo karşılaştırılmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi alan hasta grubunda günlük yaşam aktivitelerinde ve iş verimliliğinde önemli ölçüde bir düzelme izlenmiştir. [69]

2014 yılında yapılmış bir çalışmada LNG-RİA'nın iki farklı markası (Mirena® ve Levosert®) ağır menstruel kanamalı hastalarda kullanılmış ve tedavi etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda her iki hasta grubunda da kanama şikayetleri azalmış, hemoglobin ve ferritin değerleri artış göstermiştir. [70]

Yine Kaunitz ve ark.'nın 2010 yılında yapmış olduğu LNG-RİA ile medroksiprogesteronu karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışmada menstruel kanamayı azaltma açısından tedavi etkinliği LNG-RİA da daha yüksek bulunmuştur. [71] Aynı ekibin 2012 yılında yaptığı çalışmada ise hastalar hemoglobin ve ferritin değerleri açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da hemoglobin ve ferritin değerlerini iyileştirme açısından LNG-RİA medroksiprogesterona üstün bulunmuştur. [72]

Bizim çalışmamızda da EV/DN alan hastalarda kanama şikayetleri anlamlı ölçüde azalmıştır ve hemoglobin değerleri artış göstermiştir. Ancak hemoglobinin değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebinin örneklem grubunun az olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca ferritin değeri bizim çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Bu alanda daha geniş ölçekte çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Mısır'da adenomyozisli kadınlarla yapılan randomize klinik bir araştırmada oral kontraseptif ve dienogest kullandırılan iki hasta grubunda da dienogest grubunda daha fazla olmak üzere menstruel kanama miktarının azaldığı, uterus volümlerinin ve uterin arter kan akımının azaldığı tespit edilmiştir. Ancak yan etkilerin de dienogest grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir. [73]

Gupta ve ark.'nın menorajisi olan 571 kadınla yapmış olduğu çalışmada LNG-RİA ve medikal tedaviler (traneksamik asit, mefenamik asit, kombine oral kontraseptifler, progesteron) karşılaştırılmıştır. Hastalar 2 yıl boyunca Menoraji Çok Nitelikli Ölçeği (MMAS) ile değerlendirilmiştir (0-100 arası puanlamada daha düşük

puan alan hastalarda daha yüksek ciddiyette kanama olduğunu gösterir). Bu skorlamada her iki hasta grubunda da hastaların MMAS skorlarının yükseldiği gözlenmiş ancak LNG-RİA grubunda bu yükselişin daha fazla olduğu gözlenmiştir.[74] Bizim çalışmamızda ise hastaların memnuniyetleri ve hayat kalitesindeki artış için 3lü likert testi uygulanmıştır. Totalde hastaların %72,5 i tedaviden memnun kalmış ancak tedavi memnuniyeti açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Tedavi etkinliği ve yan etki profili açısından her iki hasta grubunda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

2020 yılında yapılan bir çalışmada kontrasepsiyon amaçlı LNG-RİA ve bakırlı RİA taktıran hastalar 3.ayda ve 6.ayda uterin arter doppleri açısından karşılaştırılmıştır. Uterin arter PI ve RI değerleri LNG-RİA kullanan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ağır adet kanaması bildiren hasta sayısı LNG-RİA kullananlarda anlamlı olarak azalırken bakırlı RİA kullananlarda anlamlı olarak artmış bulunmuştur. [75]Rezk ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da aynı şekilde LNG-RİA ve bakırlı RİA uterin arter doppler parametreleri değerlendirilmiştir. İrregüler kanama şikayeti LNG-RİA da fazla iken anormal kanama şikayeti bakırlı RİA kullananlarda daha sık görülmüştür. Elde edilen verilerde uterin arter PI ve RI değerlerinin de anormal kanama ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[76] Rezk ve ark.nın yaptığı benzer bir diğer çalışmada da doğum kontrol amaçlı LNG-RİA ve DMPA kullanan hastalar tedavi başlangıcında, 6.ayda, 1. ve 2.yılda uterin arter parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi grubunda da uterin arter PI ve RI değerlerinin 6.ayda azaldığı 12.aydan sonra ise arttığı tespit edilmiştir.[77] Bizim çalışmamızda ise LNG-RİA ve EV/DN kullanan her iki hasta grubunda da uterin arter PI değerlerinin tedavinin 3.ayında ve 6.ayında anlamlı olarak azaldığı ancak RI ve PS değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür. Hastaların uzun dönemde PI değerlerindeki değişiklikleri belirleyebilmek amacıyla daha uzun süreli takip gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Attia ve ark.nın yaptığı bir çalışmada bakırlı RİA takılan 100 hasta prospektif çalışmaya alınmış ve RİA sonrası 3.ayda ve 6.ayda kontrol edilmiştir. Hastalar yoğun adet kanaması gelişen ve gelişmeyen olmak üzere iki. gruba ayrılmıştır. Yoğun adet kanamaları olan grupta RİA dan sonra bakılan 3.ay ve 6.ay uterin arter dopplerinde PI ve RI değerlerinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir.[78] Bu çalışmanın ışığında

anormal uterin kanamalı hastalarda uterin arter dopplerinde PI ve RI değerlerinin arttığı, anormal uterin kanaması tedavi edilen hastalarda ise bu değerlerin bizim çalışmamızda olduğu gibi azalacağını öngörebiliriz. Bu durumda anormal uterin kanamasının tedavisi ve takibinde uterin arter doppleri yol gösterici olabilir.

Aksoy ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada bakırlı RİA kullanımının uterin arter kan akımına olan etkisi araştırılmıştır. Bakırlı RİA kullanım süresinde göre hastalar 4 gruba ayrılmıştır. RİA sı olmayan kadınlar kontrol grubunu oluşturmuştur. Aynı zamanda 1 yıldan az (grup 1), 1-3 yıl arası (grup 2) ve 3 yıldan uzun süredir (grup 3) kullananlar da diğer grupları oluşturmuştur. Hastalar adet döngülerinin 5-8. günleri arasında çağırılarak PI ve RI değerleri ölçülmüştür. Grup 2 ve 3ün, kontrol grubu ve grup 1 e göre PI ve RI değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Grup 2 ve 3 arasında PI ve RI değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.[79] Bu çalışmadan çıkarılacak sonuç şudur ki 1 yıldan uzun süreli bakırlı RİA kullanımında hastalarda uterin arter PI ve RI değerleri artış göstermektedir. Bakırlı RİA ya bağlı zaman içerisinde gelişen anormal uterin kanama sebebiyle uterin arter kan akımı artmış olabilir. Bizim çalışmamızda hastalara verilen tedaviler buradaki tedavinin tersine anormal uterin kanamayı artıran değil azaltan tedavilerdir. Dolayısıyla buradakinin tersine hastalarda uterin arter kan akımında azalma beklemekteydik. Hastalarımız 3-6 ay takip edildikleri için hastalardaki anormal uterin kanamadaki düzelmenin uterin arter üzerine uzun süreli etkisi net bilinmemekle birlikte 3.ay ve 6.ay değerlendirmelerinde dahi hastalarımızda PI değerlerinin azaldığı görülmüştür. Ancak RI değerlerinde anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir.

Mutlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bakırlı RİA yerleştirilen kadınlar RİA öncesi ve RİA dan 6 ay sonra uterin arter doppler ile kontrol edilmiştir. Hastalar RİA ya bağlı yan etki yaşayan ve yaşamayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Tüm hastaların başlangıçta ölçülen uterin arter doppler parametreleri benzer aralıkta bulunmuştur. Dismenore, disparoni ve adet süresi/miktarı değişikliği yaşayan ve yaşamayan her iki hasta grubunda da uterin arter doppler PI ve RI değerlerinin 6.ayda da değişmediği tespit edilmiştir. Bu çalışmada anormal uterin kanama, dismenore, disparoni gelişiminin uterin arter kan akımında bir değişim yapmadığı savunulmuştur.[80]

LNG nin yan etkileri ile ilgili yapılan 47 makaleyi içeren bir sistematik derlemede en sık görülen yan etkiler anoreksi, ekzantem, kloazma, ektopik gebelik, düşük ve kilo alımı olarak belirlenmiştir.[81] Bizim çalışmamızda ise LNG-RİA ile ilgili en sık bildirilen yan etki over kisti oluşumudur. EV/DN preparatı ile ilgili yapılan bir çalışmada ise kullanıcılarda en sık bildirilen ve ilacın bırakılmasına sebep olan yan etki düzensiz kanamalar olduğu bildirilmiştir.[82] Bizim çalışmamızda ise EV/DN preparatı ile ilgili en sık bildirilen yan etki ise dismenore ve meme hassasiyetidir. Ayrıca tedavi öncesi ultrasonografi ve endometriyal biyopsi sonuçları normal olan 2 hastada EV/DN tedavisi esnasında endometrial polip saptanmıştır. Bu preparatla ilgili daha önce “polip oluşumu” konusunda bir yan etki bildirilmemiş olup bu alanda daha geniş çapta yapılacak çalışmalarda ilacın böyle bir yan etkisi olup olmadığının belirlenmesine ihtiyaç duyulduğu açıktır.

Literatüre baktığımızda LNG-RİA ile EV/DN tedavisini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. EV/DN tedavisinin anormal uterin kanamada kullanımı ile ilgili literatürde kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Vaka sayısının az oluşu, uzun dönem etkilerinin bilinmemesi bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Ancak LNG-RİA ile EV/DN tedavisini etkinlik, yan etki, ultrasonografi ve doppler bulgularıyla karşılatıran ilk çalışma olması bakımından literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu konuda geniş ölçekli ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada her iki tedavinin uygulandığı hasta grubunda da anormal uterin kanamaya bağlı şikayetler anlamlı olarak azalmıştır. Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi var olan lekelenme, ara kanamaları, adet süresi, adet miktarı ve günlük kullanılan ped sayısı anlamlı olarak azalmıştır. Her iki tedavinin de menstrual siklus süresini anlamlı düzeyde artırdığı saptanmıştır.

Hastalarda görülen yan etkilerden pelvik ağrı, vajinit, kilo artışı, metroraji, sıcak basması, over kisti gelişimi ve amenore LNG-RİA kullanan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görülürken meme hassasiyeti, dismenore, kaşıntı-döküntü, baş ağrısı, duygu durum değişimi, kas krampları ve vajinal kuruluk EV/DN kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür. Hastalardaki tedavi memnuniyeti, tedaviyi bırakma sebepleri ve süreleri, ameliyat ihtiyacı durumları değerlendirildiğinde her iki tedavi grubunda istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Ultrasonografi parametreleri açısından takip edilen hastaların endometrial kalınlık, uterus ve over volümleri ve uterin arter kan akımı PI değerleri anlamlı olarak azalmıştır. Ancak hiçbir tedavi grubunun diğerine üstünlüğü gözlenmemiştir.

Sonuç olarak LNG-RİA ve EV/DN her ikisi de anormal uterin kanama tedavisinde etkin tedavi yöntemleridir.

7. KAYNAKÇA

1. Marnach, M.L. and S.K. Laughlin-Tommaso, *Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding*. Mayo Clin Proc, 2019. **94**(2): p. 326-335.
2. Wouk, N. and M. Helton, *Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women*. Am Fam Physician, 2019. **99**(7): p. 435-443.
3. Barbieri, R.L., *The endocrinology of the menstrual cycle*. Methods Mol Biol, 2014. **1154**: p. 145-69.
4. Albrecht, E.D. and G.J. Pepe, *Regulation of Uterine Spiral Artery Remodeling: a Review*. Reprod Sci, 2020. **27**(10): p. 1932-1942.
5. Messinis, I.E., C.I. Messini, and K. Dafopoulos, *Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle*. Reprod Biomed Online, 2014. **28**(6): p. 714-22.
6. Fraser, I.S., et al., *The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding*. Semin Reprod Med, 2011. **29**(5): p. 383-90.
7. Deligeoroglou, E. and V. Karountzos, *Dysfunctional uterine bleeding as an early sign of polycystic ovary syndrome during adolescence: an update*. Minerva Ginecol, 2017. **69**(1): p. 68-74.
8. Jewson, M., P. Purohit, and M.A. Lumsden, *Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020. **69**: p. 62-73.
9. Deneris, A., *PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding*. J Midwifery Womens Health, 2016. **61**(3): p. 376-9.
10. Vitale, S.G., et al., *Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021. **260**: p. 70-77.
11. Lacheta, J., *Uterine adenomyosis: pathogenesis, diagnostics, symptomatology and treatment*. Ceska Gynecol, 2019. **84**(3): p. 240-246.
12. Munro, M.G., et al., *FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age*. Int J Gynaecol Obstet, 2011. **113**(1): p. 3-13.
13. Lewis, T.D., et al., *A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 2414609.
14. Braun, M.M., E.A. Overbeek-Wager, and R.J. Grumbo, *Diagnosis and Management of Endometrial Cancer*. Am Fam Physician, 2016. **93**(6): p. 468-74.
15. Sabre, A., et al., *Abnormal uterine bleeding types according to the PALM-COEIN FIGO classification in a medically underserved American community*. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2021. **22**(2): p. 91-96.
16. Lunenfeld, B. and F. Azem, *Ovulatory dysfunction*. Curr Opin Obstet Gynecol, 1991. **3**(2): p. 176-81.

17. Desborough, M.J.R., et al., *Management of surgery, menorrhagia and child-birth for patients with unclassified bleeding disorders: a systematic review of cohort studies*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2021. **32**(6): p. 366-372.
18. Armstrong, A.J., et al., *Diagnosis and management of endometrial hyperplasia*. J Minim Invasive Gynecol, 2012. **19**(5): p. 562-71.
19. van Hanegem, N., et al., *The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016. **197**: p. 147-55.
20. Berridge, D.L. and T.C. Winter, *Saline infusion sonohysterography: technique, indications, and imaging findings*. J Ultrasound Med, 2004. **23**(1): p. 97-112; quiz 114-5.
21. Salazar, C.A. and K.B. Isaacson, *Office Operative Hysteroscopy: An Update*. J Minim Invasive Gynecol, 2018. **25**(2): p. 199-208.
22. Bradley, L.D. and N.A. Gueye, *The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(1): p. 31-44.
23. Africander, D., N. Verhoog, and J.P. Hapgood, *Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception*. Steroids, 2011. **76**(7): p. 636-52.
24. Shirin, S., et al., *Cyclic Progesterone Therapy in Androgenic Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-A 6-Month Pilot Study of a Single Woman's Experience Changes*. Medicina (Kaunas), 2021. **57**(10).
25. Belsey, E.M., *Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception*. Contraception, 1988. **38**(2): p. 181-206.
26. Irvine, G.A., et al., *Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(6): p. 592-8.
27. Luukkainen, T., P. Pakarinen, and J. Toivonen, *Progestin-releasing intrauterine systems*. Semin Reprod Med, 2001. **19**(4): p. 355-63.
28. Grandi, G., et al., *Levonorgestrel-releasing intra-uterine systems as female contraceptives*. Expert Opin Pharmacother, 2018. **19**(7): p. 677-686.
29. Ratsula, K., et al., *Plasma levonorgestrel levels and ovarian function during the use of a levonorgestrel-releasing intracervical contraceptive device*. Contraception, 1989. **39**(2): p. 195-204.
30. Xiao, B.L., et al., *Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device*. Contraception, 1990. **41**(4): p. 353-62.
31. Silverberg, S.G., et al., *Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices*. Int J Gynecol Pathol, 1986. **5**(3): p. 235-41.
32. Järvelä, I., A. Tekay, and P. Jouppila, *The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women*. Hum Reprod, 1998. **13**(12): p. 3379-83.

33. Luukkainen, T., et al., *Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study*. Contraception, 1987. **36**(2): p. 169-79.
34. Johannisson, E., *Mechanism of action of intrauterine devices: biochemical changes*. Contraception, 1987. **36**(1): p. 11-22.
35. Lethaby, A., et al., *Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(4): p. Cd002126.
36. Halmesmaki, K., et al., *The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on sexual functioning among women with menorrhagia: a 5-year randomised controlled trial*. Bjog, 2007. **114**(5): p. 563-8.
37. Rönnerdag, M. and V. Odland, *Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1999. **78**(8): p. 716-21.
38. Sitruk-Ware, R. and P. Inki, *The levonorgestrel intrauterine system: long-term contraception and therapeutic effects*. Womens Health (Lond), 2005. **1**(2): p. 171-82.
39. Bastianelli, C., et al., *Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: I. Effects on metabolism*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. **10**(3): p. 315-326.
40. Dragoman, M.V., et al., *A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception*. Int J Gynaecol Obstet, 2018. **141**(3): p. 287-294.
41. Rivera, R., I. Yacobson, and D. Grimes, *The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(5 Pt 1): p. 1263-9.
42. Grossman, D., et al., *Contraindications to combined oral contraceptives among over-the-counter compared with prescription users*. Obstet Gynecol, 2011. **117**(3): p. 558-565.
43. Assiri, G.A., et al., *The Contraindications to Combined Oral Contraceptives among Reproductive-Aged Women in an Obstetrics and Gynaecology Clinic: A Single-Centre Cross-Sectional Study*. Int J Environ Res Public Health, 2022. **19**(3).
44. de Bastos, M., et al., *Combined oral contraceptives: venous thrombosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(3): p. Cd010813.
45. Teal, S. and A. Edelman, *Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review*. Jama, 2021. **326**(24): p. 2507-2518.
46. Wellington, K. and C.M. Perry, *Estradiol valerate/dienogest*. Drugs, 2002. **62**(3): p. 491-504; discussion 505-6.
47. Hoy, S.M. and L.J. Scott, *Estradiol valerate/dienogest: in oral contraception*. Drugs, 2009. **69**(12): p. 1635-46.
48. Whalen, K.L. and R. Rose, *Estradiol valerate/dienogest: a novel oral contraceptive*. Ann Pharmacother, 2011. **45**(10): p. 1256-61.
49. Jensen, J.T., *Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest*. Expert Opin Pharmacother, 2010. **11**(7): p. 1147-57.

50. Wilson, J.D. and J.E. Griffin, *The use and misuse of androgens*. Metabolism, 1980. **29**(12): p. 1278-95.
51. Emons, G. and C. Gründker, *The Role of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) in Endometrial Cancer*. Cells, 2021. **10**(2).
52. Bofill Rodriguez, M., A. Lethaby, and C. Farquhar, *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **9**(9): p. Cd000400.
53. Thorne, J.G., P.D. James, and R.L. Reid, *Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception?* Contraception, 2018. **98**(1): p. 1-3.
54. Piatek, S., et al., *Pipelle biopsy and dilatation and curettage in clinical practice: are factors affecting their effectiveness the same?* J Obstet Gynaecol Res, 2019. **45**(3): p. 645-651.
55. Munro, M.G., *Endometrial ablation*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **46**: p. 120-139.
56. Keung, J.J., J.B. Spies, and T.M. Caridi, *Uterine artery embolization: A review of current concepts*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **46**: p. 66-73.
57. Newman, P.G. and G.S. Rozycki, *The history of ultrasound*. Surg Clin North Am, 1998. **78**(2): p. 179-95.
58. Maulik, D., E. Heitmann, and D. Maulik, *New horizons in Doppler ultrasound technology: relevance for obstetrical applications*. Clin Obstet Gynecol, 2010. **53**(4): p. 831-41.
59. Gosling RG, K.D., *The Role of Measurement in Peripheral Vascular Surgery: Arterial Assessment by Doppler-shift Ultrasound*. 1974: SAGE Publications.
60. L., P., *Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane*. 1974: Velocim Ultrason Doppler. 213-240.
61. Aquilina, J., et al., *Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. **16**(2): p. 163-70.
62. Papageorgiou, A.T., et al., *Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **18**(5): p. 441-9.
63. Bhide, A., et al., *ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(2): p. 233-39.
64. S., I., *Temel Radyoloji*. 2015: Ankara Güneş Tıp Kitabevleri. 61-86.
65. Beelen, P., et al., *Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding*. Am J Obstet Gynecol, 2021. **224**(2): p. 187.e1-187.e10.
66. Shaaban, O.M., et al., *Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial*. Contraception, 2015. **92**(4): p. 301-7.
67. Ahrendt, H.J., et al., *Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel*. Contraception, 2009. **80**(5): p. 436-44.

68. Yu, Q., et al., *Efficacy and Safety of Estradiol Valerate/Dienogest for the Management of Heavy Menstrual Bleeding: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Trial*. J Womens Health (Larchmt), 2018. **27**(10): p. 1225-1232.
69. Wasiak, R., et al., *Impact of estradiol valerate/dienogest on work productivity and activities of daily living in women with heavy menstrual bleeding*. J Womens Health (Larchmt), 2013. **22**(4): p. 378-84.
70. Mawet, M., et al., *Impact of a new levonorgestrel intrauterine system, Levosert(®), on heavy menstrual bleeding: results of a one-year randomised controlled trial*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2014. **19**(3): p. 169-79.
71. Kaunitz, A.M., et al., *Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(3): p. 625-632.
72. Kaunitz, A.M., et al., *Levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding improves hemoglobin and ferritin levels*. Contraception, 2012. **86**(5): p. 452-7.
73. Hassanin, A.I., et al., *Comparison of dienogest versus combined oral contraceptive pills in the treatment of women with adenomyosis: A randomized clinical trial*. Int J Gynaecol Obstet, 2021. **154**(2): p. 263-269.
74. Gupta, J., et al., *Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia*. N Engl J Med, 2013. **368**(2): p. 128-37.
75. Khamees, R.E., et al., *Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system versus the copper intrauterine device on uterine artery Doppler indices*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2022. **27**(1): p. 23-27.
76. Rezk, M., et al., *Effects of a levonorgestrel intrauterine system versus a copper intrauterine device on menstrual changes and uterine artery Doppler*. Int J Gynaecol Obstet, 2019. **145**(1): p. 18-22.
77. Rezk, M., et al., *Correlation between uterine artery Doppler indices and menstrual irregularities among levonorgestrel releasing intrauterine system and depot medroxyprogesterone acetate users: a prospective observational study*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2017. **22**(4): p. 316-320.
78. Attia, A.M., et al., *Uterine artery Doppler indices: pulsatility index and resistance index as predictive tools for the incidence of heavy menstrual bleeding related to copper intrauterine contraceptive device*. Obstet Gynecol Sci, 2021. **64**(3): p. 309-316.
79. Aksoy, A.N., G.T. Sarikas, and E.G. Gozgec, *The effect of copper intrauterine device use duration on uterine and ovarian blood flow parameters: A prospective cross-sectional study*. J Clin Ultrasound, 2021. **49**(2): p. 124-128.
80. Mutlu, I., A. Demir, and M.F. Mutlu, *Can uterine artery Doppler parameters predict copper intrauterine device-induced side effects?* Eur J Contracept Reprod Health Care, 2014. **19**(1): p. 51-6.

81. Leelakanok, N. and J. Methaneethorn, *A Systematic Review and Meta-analysis of the Adverse Effects of Levonorgestrel Emergency Oral Contraceptive*. Clin Drug Investig, 2020. **40**(5): p. 395-420.
82. Fruzzetti, F., et al., *Contraception with estradiol valerate and dienogest: adherence to the method*. Open Access J Contracept, 2019. **10**: p. 1-6.

