

T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN
ORAL VE VAJİNAL PROGESTİNLERİN KAN LİPİD DÜZEYLERİNE
OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TEZ YÖNETİCİSİ

DOÇ. DR. GÜRKAN KIRAN

Dr.GÜLCAN KAYA AKDEMİR

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ- 2009

TEŞEKKÜR

5 yıllık eğitimim boyunca daima yardım ve desteklerini gördüğüm, hocam Doç.Dr. Gürkan KIRAN'a, istatistiksel veriler konusunda yardım ve desteğini benden esirgemeyen hocam Doç.Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Yrd.Doç.Dr. Ayhan COŞKUN, Yrd.Doç.Dr. Hakan KIRAN ve Yrd. Doç. Dr. Deniz C. Arıkan' a teşekkürlerimi sunarım.

Poliklinikte hasta takiplerim sırasında yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve poliklinik sekreterleri Şeyma KÜÇÜKKÜRTÜL, Rabia EL ve Rukiye GÜNEŞ' e

Ayrıca asistanlık eğitimim süresince sabırla bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen eşim Hak. Hasan AKDEMİR' e teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Gülcan AKDEMİR

Mayıs 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMA LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	33
BULGULAR	35
TARTIŞMA VE SONUÇ	40
KAYNAKLAR	47

TABLO LİSTESİ

Tablo	İçerik	Sayfa No
Tablo I	Steroid hormonların kanda taşınması	8
Tablo II	AUK' da ayırıcı tanı	16
Tablo III	Tedavide kullanılan progestinler	22
Tablo IV	First pass hepatik etkiler	24
Tablo V	Duphaston ve Crinone kullanan hastaların tedaviden önce bazı demografik ve laboratuvar parametrelerine ait veriler	33
Tablo VI	Duphaston kullanan grupta tedaviden önce ve 3 aylık tedavi sonunda vücut kitle indeksi ve lipid parametreleri	35
Tablo VII	Crinone kullanan grupta tedaviden önce ve 3 aylık tedavi sonunda vücut kitle indeksi ve lipid parametreleri	36
Tablo VIII	Duphaston grubundaki hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonundaki adet düzenleri	37
Tablo IX	Crinone grubundaki hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonundaki adet düzenleri	38
Tablo X	Duphaston ve Crinone kullanan hastalarda elde edilen memnuniyet skorları	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	İçerik	Sayfa No
Şekil 1.	Menstrüel siklus uzunluğu	2
Şekil 2.	Hipotalamohipofizer ovaryan aks	3
Şekil 3.	Lipoproteinler	4
Şekil 4.	LDL oksidasyonu ve aterosklerotik plak oluşumu	5
Şekil 5.	Seks steroidleri	6
Şekil 6.	Steroidogenezis	7
Şekil 7.	Overin histolojik yapısı	10
Şekil 8.	İntrauterin dönemde oogenezin başlaması, oogonia, folikül formasyon başlangıcı ve fetal oosit gelişimi	10
Şekil 9.	Oosit oluşum evreleri	12
Şekil 10.	Gonadotropinlerin intrauterin dönem, prepubertal dönem ve pubertal dönemde salınımı	13
Şekil 11.	Menstrüel siklus boyunca FSH, LH, progesteron, östradiol ve 17-OH progesteron seviyesindeki hormonal değişiklikler	14
Şekil 12.	DUK tedavisi	19
Şekil 13.	Didrogesteronun kimyasal yapısı	23
Şekil 14.	Vajen mukozasının histolojik yapısı	25
Şekil 15.	Östrojen ve progestinlerin aterosklerotik, trombotik, damarsal ve aritmojenik etkileri	41
Şekil 16.	PEPI 1995 çalışmasında kadınlarda HRT' nin lipid profili üzerine etkileri	45

KISALTMALAR

DUK	Disfonksiyonel uterin kanamalar	AST	Aspartat aminotransferaz
AUK	Anormal uterin kanama	ALT	Alanin aminotransferaz
SİS	Salin infüzyon sonografi	TG	Trigliserid
H/S	Histeroskopi	Hb	Hemoglobin
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein	TCRE	Endometriyumun transservikal rezeksiyonu
IDL	Intermediate-Density Lipoprotein	OKS	Oral kontraseptif
LDL	Low-Density Lipoprotein	MPA	Medroksiprogesteron asetat
HDL	High-Density Lipoprotein	RIA	Rahim içi araç
SSS	Santral sinir sistemi	DGT	Didrogesteron
LH	Luteinizan hormon	DHD	Dihidrogesteron
SHBG	Seks hormon-bağlayıcı globulin	GİS	Gastrointestinal sistem
DHA	Dihidroandrosteron	DMPA	Depo-medroksiprogesteron asetat
E₂	Estradiol	KOK	Kombine oral kontraseptif
IGF-1	İnsülin like growth faktör -1	NSAID	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
LHRH	Luteinizan hormon serbestleştirici hormon	P/C	Probe küretaj
GnRH	Gonadotropin serbestleştirici hormon	D/C	Dilatasyon küretaj
FSH	Folikül stimüle edici hormon	NHEA	Nonhisteroskopik endometriyal ablasyon
VWH	Von Willebrand Hastalığı	TA USG	Transabdominal ultrasonografi
DM	Diabetes Mellitus	LAVH	Laparoskopik asiste vajinal histerektomi
P	Progesteron	EK	Endometriyal kalınlık
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme	VKİ	Vücut kitle indeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi	Lp (a)	Lipoprotein a
USG	Ultrasonografi	CEE	Konjuge equine estrogen
PT	Protrombin zamanı	TDE	Transdermal estradiol
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı	DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Disfonksiyonel uterin kanama tedavisinde kullanılan oral ve vajinal progestinlerin kan lipid düzeylerine olan etkilerinin karşılaştırılması

Disfonksiyonel uterin kanamalar (DUK) organik bir nedene bağlı olmayan düzensiz vajinal kanamalardır. Tedavisi medikal ve cerrahi olmak üzere iki farklı şekilde yapılabilmektedir. Medikal yöntemlerden progestinler, hekimlerin sıklıkla tercih ettikleri preparatlardır. Progestinlerin oral, vajinal, intramüsküler, intrauterin ve intradermal olmak üzere farklı kullanım şekilleri mevcuttur.

Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada oral ve vajinal progesteron preparatları klinik etkinlik ve endometriyal değişiklikler açısından değerlendirilmişti ve iki preparat arasında anlamlı bir fark izlenmemişti. Bu çalışmamızda ise iki preparatın kan lipid düzeylerine etkisini araştırdık. Bu amaçla Temmuz 2008 ve Şubat 2009 tarihleri arasında disfonksiyonel uterin kanaması olan 70 hastayı değerlendirdik. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Üç ay süreyle bir gruba (n:35) oral didrogesteron ve diğer gruba (n:35) vajinal progestin verildi. Çalışmadan önceki ve üç aylık tedavinin bitimindeki menstrüel siklus özellikleri, kan lipid düzeyleri ve hastaların memnuniyet düzeyleri karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16 paket programı kullanıldı. Paired Samples test ve Chi-Square testi ile analiz yapıldı. 0.05 den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın sonunda her iki tedavi kolunun klinik etkinlik ve hasta memnuniyeti açısından benzer düzeyde etkin olduğu saptandı. Ancak oral progestin kullanan grupta kan LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken ($p= 0.03$), vajinal progestin alan grupta lipid düzeyleri açısından anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($p= 0.06$). Vajinal preparatların bu olumlu etkisinin daha net ortaya konulabilmesi için, lipid metabolizması üzerine etkilerini ortaya koyacak daha geniş katılımlı ve daha uzun süreli karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Oral progestin, vajinal progesteron, disfonksiyonel uterin kanama, kan lipidleri, klinik etkinlik.

ABSTRACT

Comparing the effects of oral and vaginal progestins used in the treatment of dysfunctional uterine bleeding on blood lipid levels

Dysfunctional uterine bleeding (DUB) is an irregular vaginal bleeding which is not caused by an organic reason. Management can be formed in two methods, medical and surgical. Progestin, which is a medical treatment way is generally preferred by gynecologists. There are various usage methods for progestins such as oral, vaginal, intramuscular, intrauterine and intradermal.

In a study in which has been done in our clinic, oral and vaginal progestin preparations were evaluated for clinical effectiveness and endometrial changes and there were no significant differences between them. In the presented study, we compare the effects of the same preparations on blood lipid levels. For this purpose between July 2008 and February 2009, 70 patients having DUB were evaluated. They were randomly assigned into two groups: oral dydrogesterone group (n= 35) and vaginal progesterone group (n= 35). The blood lipid levels, patients' satisfactions and menstrual cycle characteristics in study entry were compared with the findings at the end of 3-month period. SPSS 16 package program was used for statistical analysis of the data. Analyses were done by Paired Samples test and Chi-Square test. The p values smaller than 0.05 was accepted as statistically significant.

At the end of the study period, both treatments were equally effective for clinical efficiency and patients' satisfactions were similar. However there was statistically significant increase in serum LDL levels in oral progestin group ($p= 0.03$), while increase in LDL levels did not reach significance in vaginal progestin group ($p= 0.06$). There is need larger and long-term comparative trials to demonstrate clearly the positive effects of vaginal progestin preparations on lipid metabolism

Keywords: Oral progestin, vaginal progesterone, dysfunctional uterine bleeding, blood lipids, clinical effectiveness.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekolojide en sık karşılaşılan problemlerden biri anormal uterin kanamadır (AUK). Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %30 unda yaşamlarının bir bölümünde yoğun menstrüel kanama öyküsü mevcuttur (1).

1009 makalenin metaanalizinde AUK prevalansı reprodüktif çağda %10-30 arasında olarak değerlendirilmiştir (1). Jinekoloji polikliniğine yapılan başvuruların %15-20'si kanama bozuklukları nedeniyle olmaktadır. Disfonksiyonel uterin kanamalar (DUK)' da ortalama histerektomi oranı %4.5-40 arasındadır (2). AUK' lar; organik nedenli olanlar ve DUK olarak iki ana gruba ayrılır.

DUK, gebelik veya genital sistemde organik hastalık olmaksızın görülen uterin kaynaklı anormal kanamadır (3).

Ağır menstrüel kanama nedeniyle tedavi gören kadınların % 80'inde hiçbir anatomik patoloji yoktur. Bu nedenle bu kanamalar DUK olarak tanı alırlar. DUK lar ovulatuvar ve anovulatuvar olmak üzere 2 gruba ayrılır. Disfonksiyonel kanamaların %90'ı anovulatuvardır ve bunların çoğu 35-45 yaşları arasında görülürler (4).

Ovulatuvar DUK lar lokal endometriyal hemostaz bozukluğuna bağlı oluşurken, anovulatuvar DUK lar endokrinolojik, nörokimyasal ve farmakolojik mekanizmalara sekonder oluşur. DUK ile gelen hastaların değerlendirilmesi öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları, endometriyal örnekleme, SİS (salin infüzyon sonografi) veya H/S (histeroskopi) ile görüntüleme ile yapılır (3).

Birçok farklı endikasyonda oral ve vajinal progesteron reçete edilmekte ise de, bunların spesifik endikasyonlarda kullanımının lipid metabolizması üzerine etkileriyle ilgili objektif çok az data bulunmaktadır. Çalışmalarda progesteronun etkisi genellikle östrojen ile kombine preparatlarda ve kontrasepsiyon amaçlı kullanımlarda değerlendirilmiştir.

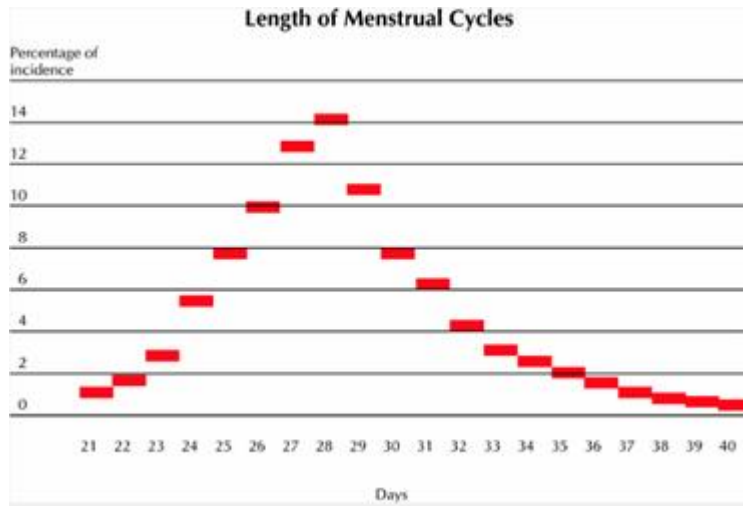
Biz bu çalışmamızda DUK olan hastalarda östrojen ile kombine edilmeden kullanılan oral ve vajinal progesteronların kan lipid düzeylerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Puberteyle birlikte endometriyumda siklik değişiklikler ve menstrüasyon gerçekleşir. Normal menstrüel siklusta siklik hormon üretimine paralel olarak uterus iç yüzeyinde embriyonun implantasyonuna hazırlık amacıyla bir proliferasyon oluşmaktadır.

2.1. Menstrüasyon anatomisi ve fizyolojisi

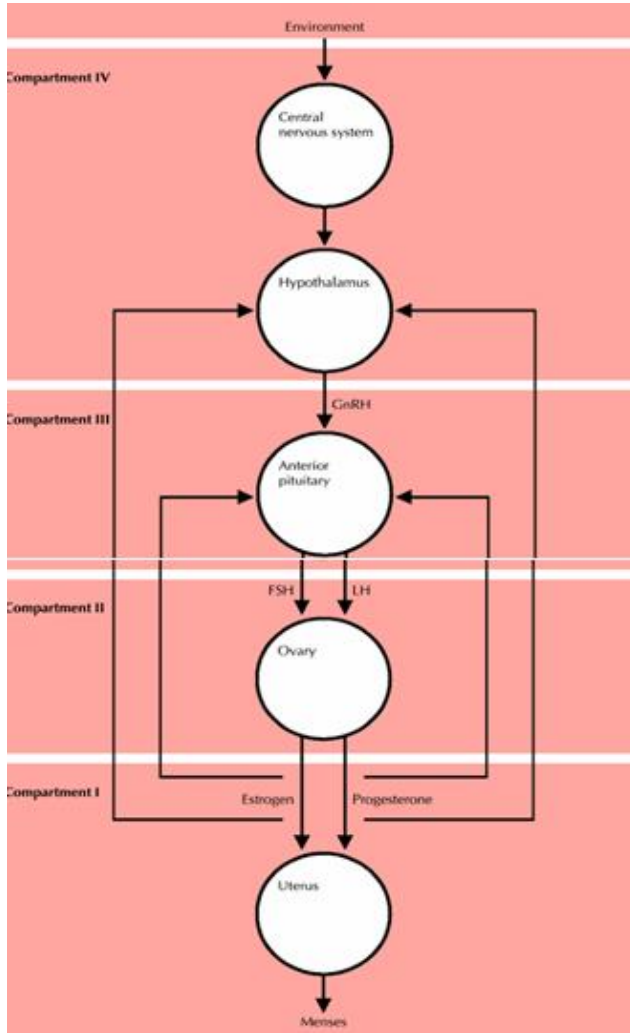
Normal bir menstrüel siklus 28 ± 7 gün sürmekte olup (Şekil 1), kanama süresi 4 gün $+3/ -2$ dir (5). Ancak normal şekilde adet gören çok sayıda kadının incelenmesi sonucunda yetişkin kadınların yalnızca yaklaşık olarak üçte iki kadarında siklusların 21-35 gün sürdüğü görülmüştür.



Şekil 1. Menstrüel siklus uzunluğu (5).

Normal menstrüel siklusta toplam kan kaybı 25-69 ml arasındadır ve ortalama 35-40 ml. dir. Mens başına ortalama demir kaybı 16 mg. dir. Kanamanın çoğu ilk iki günde gözlenir. Normal menstrüel kanamanın olabilmesi için over, uterus ve endometriyum arasındaki fizyolojik etkileşimin dışında hipotalamo-hipofizer-overyan aksın ve genital anatominin normal olması gereklidir (2). Dolayısıyla uterustan olan anormal kanamalarda tüm bu yapıların fizyolojileri sorgulanmalıdır:

1. Hipotalamustan pulsatil GnRH uyarısı olmalı (kompartman 4),
2. Hipofizden overleri uyaracak düzeyde gonadotropin salgılanmalı (kompartman 3),
3. Overlerde folikül bulunmalı ve gonadotropinlere cevap verebilmeli (kompartman 2),
4. Endometriyum hormonal uyarılara cevap verebilmeli (kompartman 1),
5. Menstrüel kan akımı için genital yollar normal anatomik yapıda olmalıdır (102). (Şekil 2)



Şekil 2. Hipotalamohipofizer ovaryan aks (102).

2.2. Lipoprotein ve Hormon Biyosentezi, Metabolizması ve Etki Mekanizmaları

2.2.1. Lipoproteinler:

Şilomikronlar: Yağlı beslenme sonrasında barsakta kolesterol (%10) ve trigliserid (%90) taşıyan geniş partiküllerdir.

Very Low-Density Lipoprotein (VLDL): Bunlar da kolesterol taşırlar; ancak daha fazla oranda trigliserid taşırlar. Dansiteleri şilomikronlardan daha yoğundur.

Intermediate-Density Lipoprotein (IDL): VLDL partiküllerinin içinden bazı trigliseridlerin taşınmasını sağlayan bir ara formdur.

Low-Density Lipoprotein (LDL): VLDL katabolizmasının son ürünüdür, kolesterolün plazmada major taşıyıcısıdır ve artmış LDL düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. LDL partiküllerinin oksidasyonu, ateroskleroz oluşumunda gerçekleşen belki de ilk basamaktır (103).

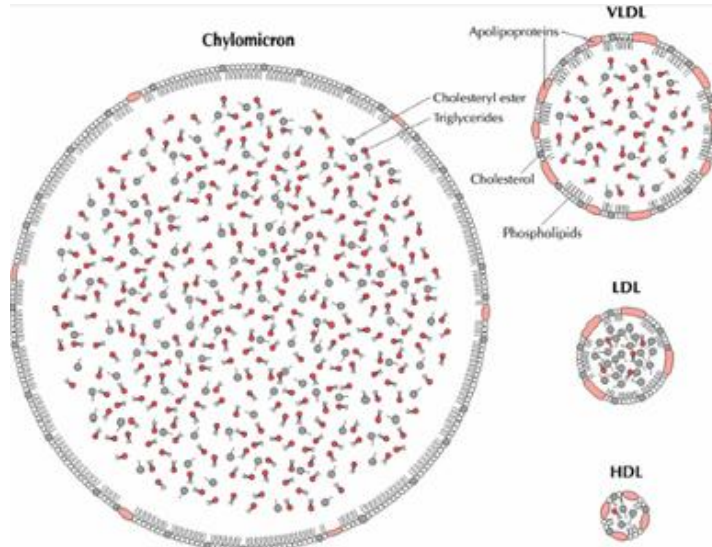
High-Density Lipoprotein (HDL): En küçük ve dansitesi en yüksek lipoproteinlerdir. En yüksek protein ve fosfolipid konsantrasyonuna sahiptirler. HDL düzeyinin azalması, artmış ateroskleroz riski ile beraberdir.

Lipoproteinler dört bileşenden oluşur:

1. Kolesterol: Sferik lipoprotein molekülünün yüzeyindeki serbest kolesterol ve molekülün içindeki esterifiye kolesterol;
2. İç kısımdaki trigliseridler;
3. Fosfolipid ve,
4. Protein: yüzeydeki elektrofilik etkiyi sağlar.

Yüzey proteinleri, ki bunlara apoproteinler denir, hücre yüzeyindeki lipoprotein reseptör moleküllerini taşırlar. LDL apoprotein B' ye, HDL ise apoprotein A 1' e bağlanır.

Lipidler karaciğerden sekrete edilen VLDL' ler aracılığıyla periferik dokulara taşınır. Karaciğer sinüzoidlerindeki kapiller endotelyal hücrelerden sekrete edilen lipoprotein lipazlar (hepatik lipaz) aracılığı ile VLDL' den trigliseridler serbestleştirilir. VLDL' ler LDL' lere dönüşürler ve LDL' ler diğer dokulara kolesterol transportunda önemli bir rol teşkil ederler (103) (Şekil 3).

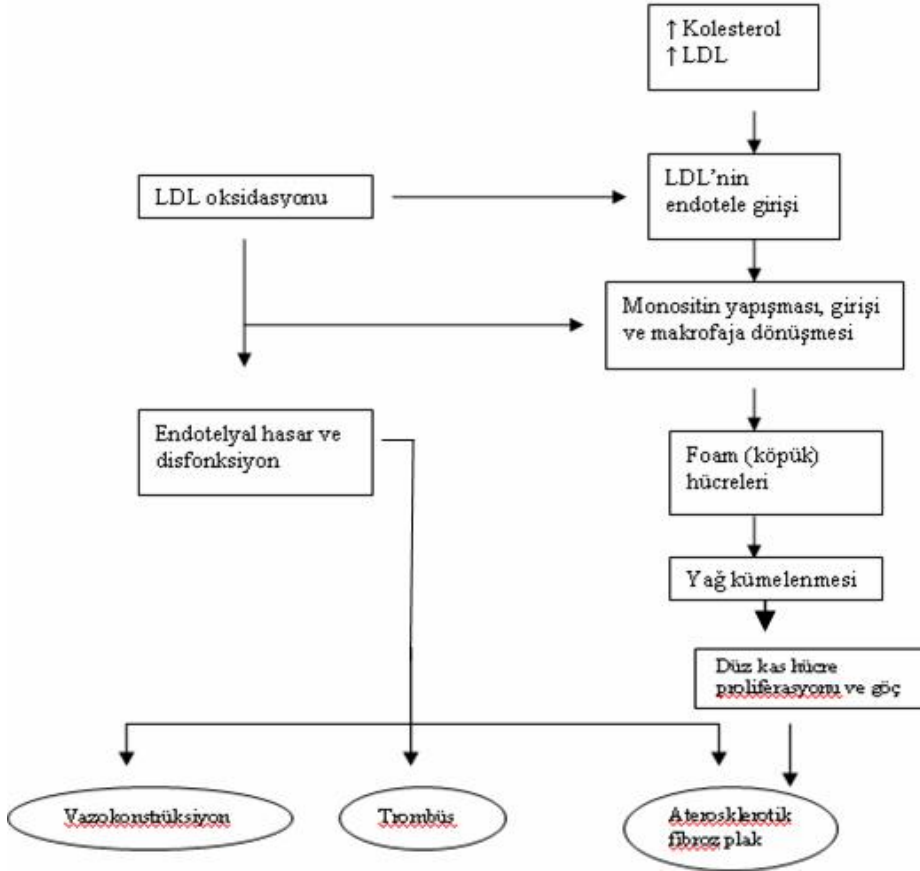


Şekil 3. Lipoproteinler (103).

Hepatik lipaz enzimi seks steroid değişikliklerine duyarlıdır. Östrojenlerle baskılanırken, androjenlerle uyarılır (8).

LDL kanda yüzey apoproteinlerini tanıyan hücrel reseptörler aracılığı ile taşınır. Hücre membran reseptörleri, hücre içi kolesterol düzeyleri ile up ve down regülasyona uğrar. Eğer LDL reseptörleri doymuşsa veya yetersiz ise, LDL, arteriyel intima gibi diğer dokularda,

makrofajlar tarafından alınır. Sonuçta aterosklerotik plak oluşur (Şekil 4). HDL, VLDL' nin yıkım ürünüdür ve karaciğer ve barsaklardan sekrete edilir.



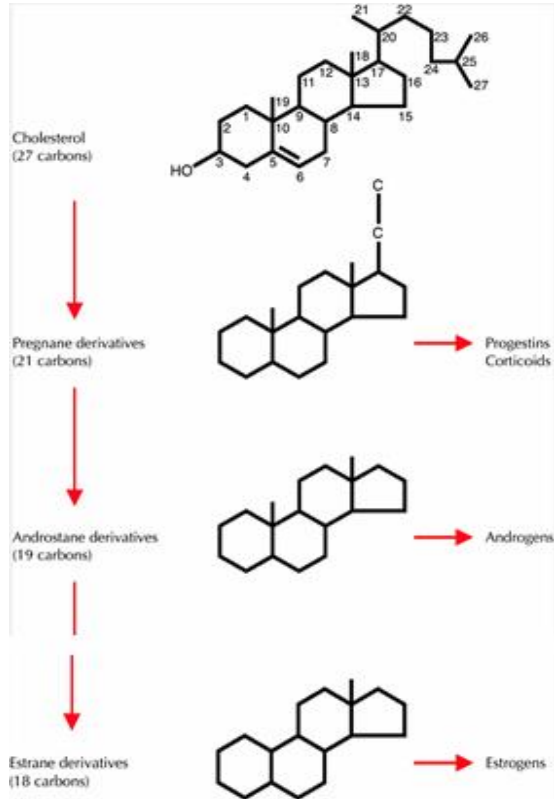
Şekil 4. LDL oksidasyonu ve aterosklerotik plak oluşumu (104).

2.2.2. Steroid Hormon Biyosentezi:

Tüm steroid hormonlar, temel olarak benzer yapıdadırlar ve görece olarak minör kimyasal değişiklikler gösterirler. Birbirinden farklı birçok biyokimyasal aktivitede rol alırlar. Perhidrosiklopentanofenantren temel yapı molekülüdür.

Seks steroidleri karbon atom sayılarına göre 3 ana gruba ayrılır. 21 karbonlu grup kortikoidleri ve progestinleri içerir ve temel yapıları **pregnan** çekirdeğidir. 19 karbonlu seride androjenler yer alır ve temel olarak **androstan** çekirdeği içerir. 18 karbonlu grupta ise östrojenler yer alır ve **estran** çekirdeği içerir (11) (Şekil 5).

Progesteron steroid prekürsörlerinden over, testis, adrenal bez, plasenta ve SSS' de glial hücrelerden sentezlenir ve ovaryan korpus luteumda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Progesteron reseptörleri uterus, SSS, meme bezleri ve pitüiter bezde bulunur. Progesteron sentezi LH tarafından stimüle edilir. LH primer olarak kolesterolün progesteron prekürsörü olan pregnanolona dönüşümünü tetikler (10).

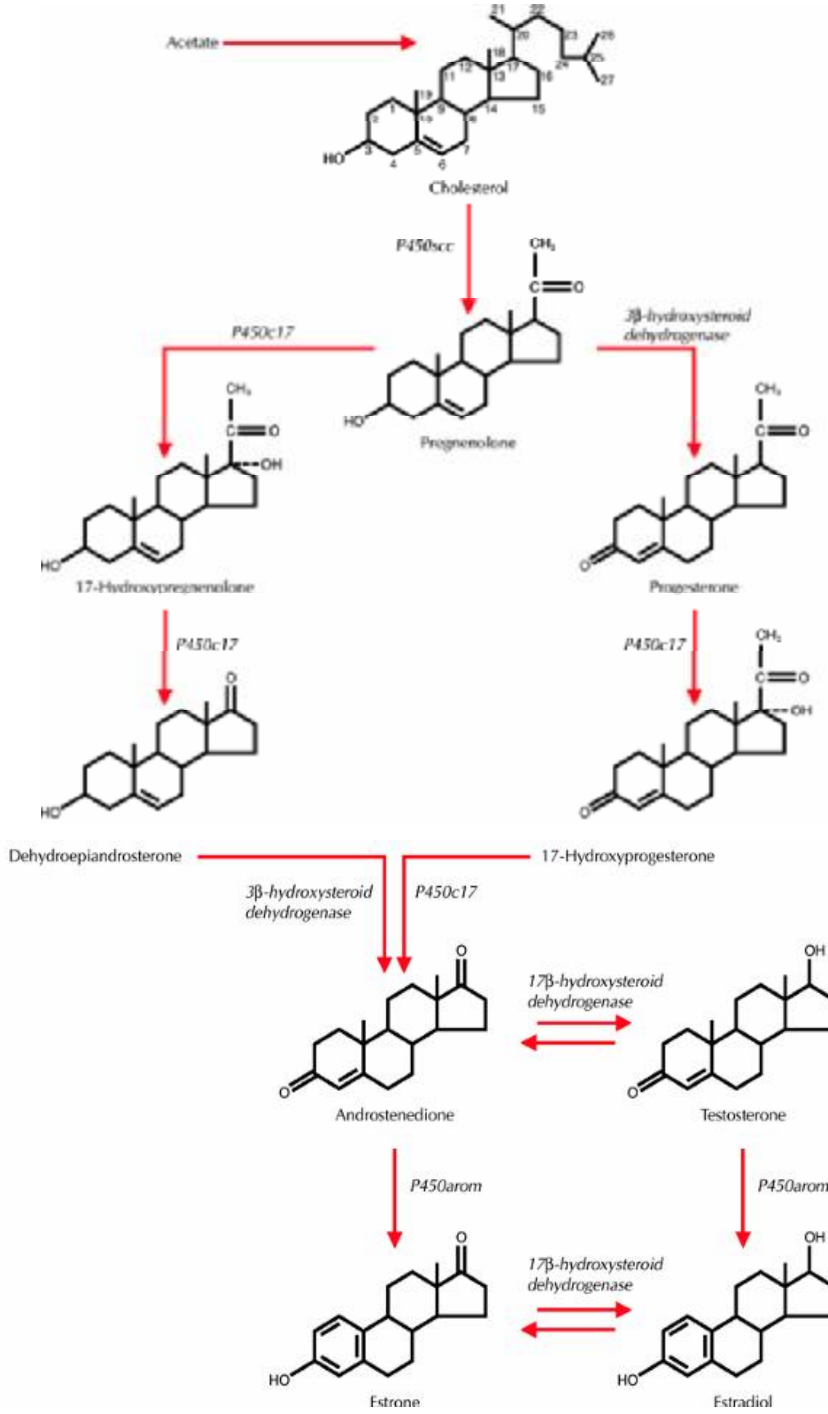


Şekil 5. Karbon sayılarına göre seks steroidi grupları (11).

Steroidogenez:

Aşağıdaki reaksiyonları izler:

1. Yan zincir ayrılması (desmolaz reaksiyonu),
2. Konversiyon reaksiyonu (hidroksil grubunun ketonlara, ketonların hidroksil grubuna dönüştürülmesi),
3. Hidroksilasyon (OH grubu eklenmesi),
4. Çift zincir oluşumu,
5. Satürasyon (Şekil 5).



Şekil 6. Steroidogenezis (11)

Steroidogenik enzimler oksidazlardan sitokrom P450 grubunun üyeleri ya da dehidrogenazlardır. Sitokrom P450 oksidatif enzim ailesinin jenerik ismidir ve karaciğerde toksik maddeleri metabolize eder (Şekil 6). Plasenta haricindeki tüm steroid üreten organlar, kolesterolü asetattan sentez ederler. Plasentada ise asetattan kolesterole dönüşüm çok az miktarda olmaktadır. Kolesterol ve pregnanolon maternal kandan elde edilir, fetal kanda ise önemsenmeyecek kadar az miktarda bulunmaktadır. Progesteronun büyük çoğunluğu bu maternal kaynaklı kolesterolden ve pregnanolondan sentez edilmektedir.

2.2.3. Steroid Hormonların Kanda Taşınması:

Dolaşımdaki seks steroidlerinin büyük çoğunluğu SHBG (seks hormon-bağlayıcı globulin) gibi protein taşıyıcılarla taşınmaktadır. SHBG karaciğerde sentez edilir. Seks steroidlerinin kalan %30' u albümine bağlanırken, %1' i serbest olarak bulunmaktadır (Tablo I).

Tablo I. Steroid hormonların kanda taşınması (11).

Steroid Hormonlar	Serbest	Albümine bağlı	SHBG' e bağlı
Östrojen	%1	%30	%69
Testosteron	%1	%30	%69
DHA	%4	%88	%8
Androstenedion	%7	%85	%8
Dihidrotosteron	%1	%71	%28

Hipertiroidizm, gebelik ve E₂ (Estradiol) SHBG' i artırırken, kortikosteroidler, androjenler, progestinler, büyüme hormonu, insülin ve IGF-1 ise SHBG' i azaltır (5). Vücut yağ dağılımı SHBG' i güçlü bir şekilde etkilemektedir. Android veya santral obezitede abdominal duvar ve viseral mezenterde yağ birikimi mevcuttur. Bu yağ dağılımı hiperinsülinemi, hiperandrojenizm ve azalmış SHBG düzeyleri ile ilişkilidir. Transkörtin (kortikosteroid bağlayıcı protein) plazma glikoproteinidir ve kortizol, progesteron, deoksikortikosteron, kortikosteron ve diğer minör kortikoid bileşenlerini taşımaktadır (11).

2.2.4. Östrojen Metabolizması:

Doğal östrojenler estradiol, estron ve estrioldür. Estradiol (E₂) vücutta en fazla sentezlenen ve östrojenik etkiden en fazla sorumlu olan östrojendir. Bir günde sentez edilen ve salgılanan miktarları çok düşük düzeydedir (1 mg.dan az). Menstrüasyon sırasında salgılanan E₂ miktarı 60-70 mcg.dır. Ovulasyon öncesi 400-800 mcg.a ulaşır, sekretuar evrede ise 250 mcg. civarındadır. Büyük oranda (yaklaşık %70) plazmada albumin ve SHBG' e bağlı durumdadırlar. Karaciğerde E₂ ve östron iki yönlü bir reaksiyon ile birbirine dönüştürülür (12).

E₂, östron ve östriol karaciğerde sülfürik asit ve glukronik asit ile konjuge edilerek atılır. Bir kısmı safra ile atılırken, enterohepatik dolaşım ile sirkülasyona girerek idrarla atılır (12).

2.2.5. Progesteron Metabolizması:

Progesteron sadece luteal fazda overden önemli miktarlarda salgılanan ve reproduktif çağıdaki kadınlarda fetoplazental ünitelerden salgılanan hormondur. Esas olarak overlerden ve siklik tarzda salgılanırlar. Folliküler dönemde çok düşük düzeylerde (1.5 mg/gün) salgılanır. Ovulasyondan sonra düzeyi artar ve luteal fazın ortasında pik konsantrasyon yapar (30mg/dl) (12).

Östrojenler progesteronun etkisini artırırken, progesteronlar antiöstrojenik etki gösterirler. Progesteron, döllenmiş ovumun implantasyonu için endometriyumu hazırlar ve oluşan gebeliğin sürdürülmesini sağlar. Plazmada kısmen transkortine bağlanır. Primer olarak karaciğerde 5 α redüktaz yolu ile pregnandiol ve pregnantriol dönüştürülür. Glukronid ile konjuge edilir ve pregnandiol glukronid olarak idrarla atılır (10, 21).

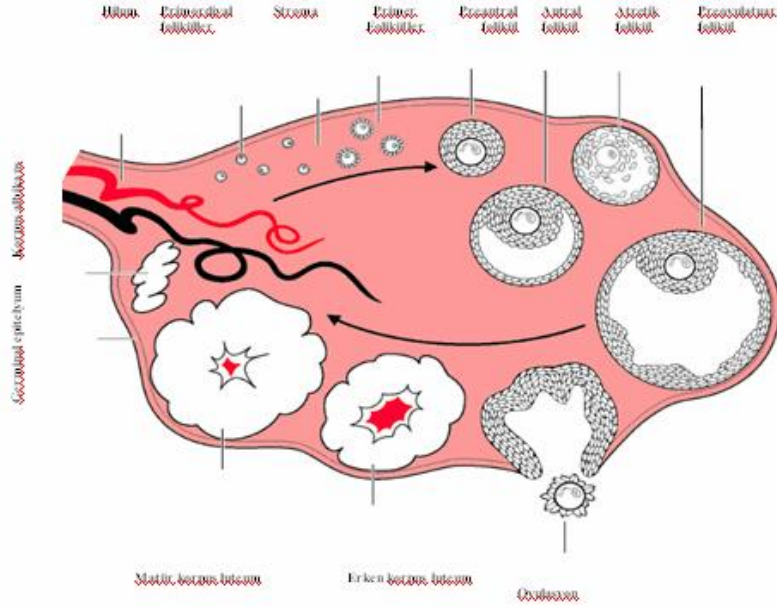
Progesteron lipofilik bir hormondur ve yağ dokusunda depo edilir. Progesteronun %2 sinden azı serbesttir, %80 i albümine, %18 i transkortine, %1 inden azı SHBG e bağlanır (11, 15). Seks steroidlerinin major etkilerini serbest formları meydana getirmektedir.

Adrenal bezlerden de preovulatuvar dönemde çok az (<1 mg/dl); postovulatuvar dönemde ise daha fazla miktarda (30mg/dl) progesteron salgısı gözlenir (21).

2.3. Anatomi, Embriyoloji, Gelişim ve Fizyoloji:

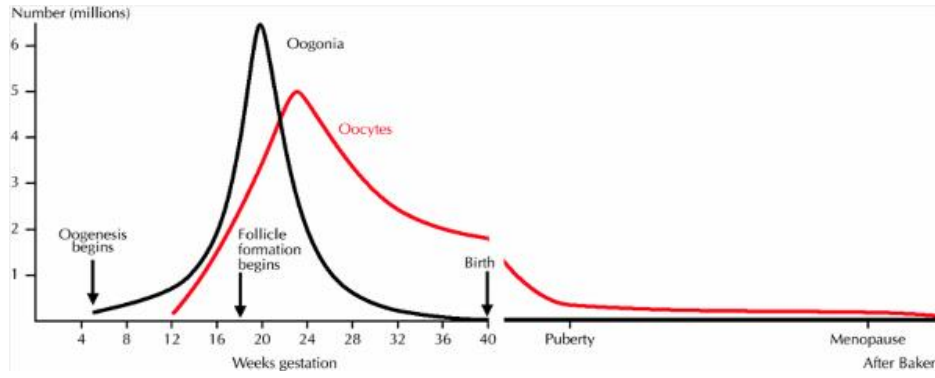
2.3.1. Ovaryum:

2.5-5 cm boyunda, 1.5-3 cm eninde, 0.6-1.5 cm kalınlığında badem şeklinde organlardır. Korteks, medulla ve hilus olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadırlar (105). Hilus (rete ovarii) overi mezovaryuma bağlar. Steroidogenezin yapıldığı temel alan olup, bu kısımda hilus hücreleri, kan damarları ve sinirler bulunmaktadır. Korteksin dış kısmına tunika albuginea adı verilmektedir. Oositler korteksin iç kısmında yerleşmişlerdir (Şekil 7).

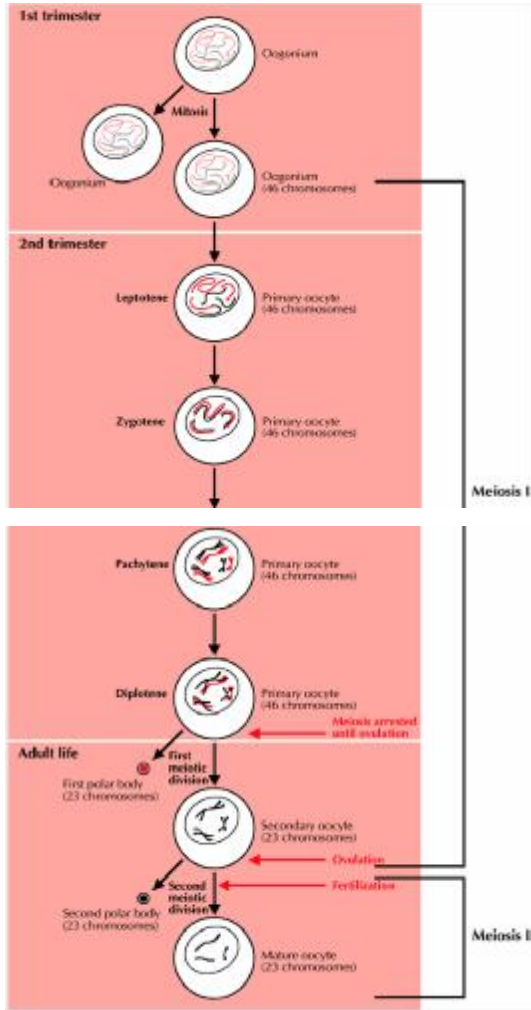


Şekil 7. Overin histolojik yapısı (105)

Fetal dönemde 6-8. haftalarda ovaryan farklılaşma ile birlikte hızlı mitotik çoğalma gözlenir ve 16-20. haftalarda 6-7 milyon oogonia oluşur. 11-12. haftalarda ise mayoz bölünmenin başlamasıyla oositler meydana gelir ve oositler profaz safhasında kalır (105) (Şekil 8 ve 9)



Şekil 8. İntrauterin dönemde oogenezin başlaması, oogonia, folikül formasyon başlangıcı ve fetal oosit gelişimi (105).



Şekil 9. Oosit oluşum evreleri (105)

Korteks medullayı dıştan sarar. Korteksteki ovaryum folikülleri stroma içine gömülmüştür. Stromada kollajen lifler, retikulum lifleri, düz kas hücreleri ve fibroblast benzeri hücreler yer alır. Kişinin yaşı ve ovaryan siklus evresine göre korteksin yapısı değişiklik gösterir (105).

2.3.2.Endometriyum:

Uterusun iç mukozal tabakasıdır. Lamina propria ve tek katlı prizmatik epitelden oluşur. Lamina proprianın içine doğru uzanan prizmatik epitel, endometriyum bezlerini oluşturur. Endometriyum fonksiyon ve morfolojisine göre iki tabakaya ayrılır;

a.geçici fonksiyonel tabaka;-zona kompakta (yüzeyel)

-zona spongiosa (derin)

b.bazal tabaka; zona spongiosanın altında myometriyuma komşu olan kısımdır. Bezlerden ve damarlardan oluşur. Fonksiyonel tabakadan bazal tabakaya doğru hücrelerin proliferasyon hızları azalır (9).

2.3.3. Nöroendokrinoloji:

Hipotalamus:

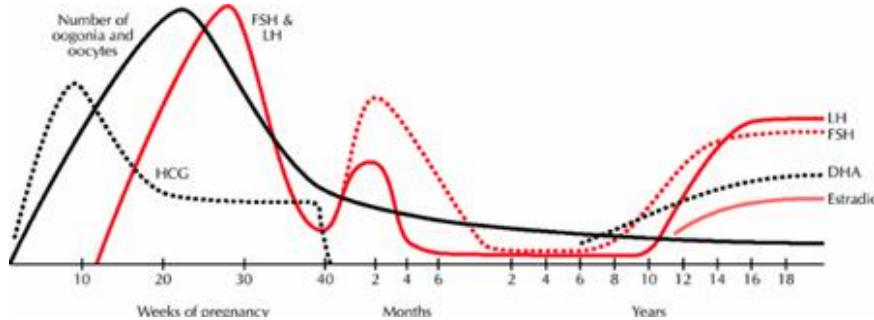
Santral sinir sisteminde hacim olarak çok küçük bir alan kaplamasına rağmen çapıyla kıyaslanmayacak düzeyde önemli görevler üstlenmektedir. Hipotalamus pekçok nukleustan oluşmaktadır. Orta hipotalamik bölgede bulunan nukleus arkuatustaki nöronlarda, luteinizan hormon serbestleştirici hormon (LHRH) (GnRH) sentezi yapılmaktadır.

Hipotalamusun hipofiz ile bağlantısı iki yolla olmaktadır. Birinci yolda hipotalamustan gelen sinir lifleri eminentia mediana, infundibulum ve hipofizin arka lobunda sonlanır. İkinci yol ise eminentia mediana ve infundibulumun sinusoidal damar ağlarını hipofiz ön lobundaki pleksuslara bağlayan uzun ve kısa portal kan damarları sistemidir (110).

Hipofiz:

12x8 mm boyutunda oval bir bezdir. Portal dolaşımdaki kan akımı beyinden hipofize doğrudur. Bu damarsal yapıların oluşturduğu sisteme hipofizin portal sistemi adı verilir. Portal sistem yolu ile hipotalamusta sentezlenen salgılatıcı faktörler hipofiz ön lobuna taşınır (110).

Hipofizden gonadotropinlerin salınımı için GnRH' nin pulsatil bir şekilde belirli bir sıklık ve amplitüde ve sürekli olarak salınımı gerekmektedir. GnRH' nin salınımı bazı feedback mekanizmalarla kontrol edilir. Santral sinir sisteminden salınan bazı nörotransmitterler ve peptidler (dopamin, norepinefrin, endorfin, serotonin ve melatonin) de GnRH salınımını etkilemektedir. Pulsatil olarak salgılanan GnRH ön hipofizden FSH ve LH nın pulsatil salınımını sağlar. FSH ve LH glikopeptid yapısındadırlar. Alfa ve beta subünitlerinden oluşurlar. Her iki hormonun da alfa subünitleri aynı yapıda, beta üniteleri farklı yapıdadır. FSH nın yarılanma ömrü 4 saat, LH ninki ise 1 saattir. FSH ve LH düzeyleri kadınların çeşitli dönemlerde farklılıklar göstermektedir. İntrauterin dönemde 10. haftadan itibaren doğuma kadar yüksek seyreden hormon düzeyleri doğuma doğru azalmakta, doğumdan sonra kısa bir süre tekrar yükselmekte ve sonunda puberte dönemine kadar baskılanmaktadır (106) (Şekil 10).

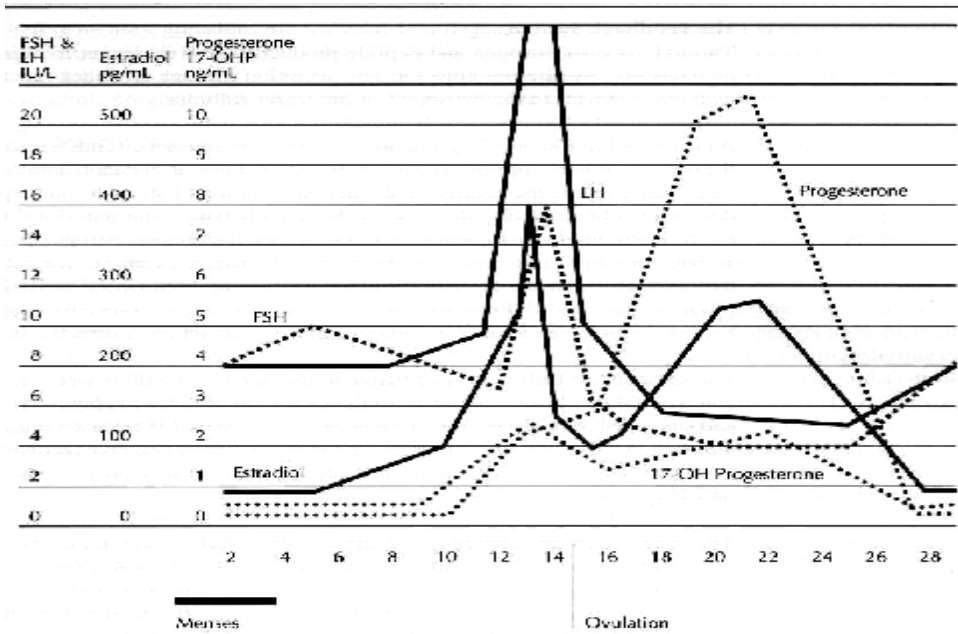


Şekil 10. Gonadotropinlerin intrauterin dönem, prepubertal dönem ve pubertal dönemde salınımı (106)

Ayrıca aktivin, inhibin, ve folistatin gibi peptid hormonlar da gonadotropin sekresyonunu etkiler (110). E_2 'nin negatif feed-back etkisi FSH regülasyonundaki en önemli mekanizmadır. E_2 konsantrasyonu düştüğünde LH üzerine negatif feed-back etki oluşurken, yükseldiğinde ise pozitif feed-back etki meydana gelir. Gonadal steroidler menstrüasyonun başlangıcında oldukça düşüktür. Düşük seviyedeki progesteron hipofizde GnRH'a LH yanıtını artırır ve midsiklustaki FSH ve LH pikinin oluşmasını sağlar. Yüksek düzeylerdeki progesteron ise, GnRH'ın pulsatil bir şekilde salınımını baskılar ve gonadotropin salgısını azaltır. E_2 yapımı preovulatuvar folikülün oluşması ile artar ve ovulasyondan yaklaşık iki gün önce en yüksek seviyesine ulaşır. Bu dönemde pozitif feed-back etki ile özellikle LH düzeyi pik yapar ve ardından ovulasyon meydana gelir. Oluşan korpus luteumdan E_2 ve progesteron salgılanır (110). (Şekil 11)

2.3.4. Menstrüel siklus fazları

- Foliküler faz
- Ovulatuvar faz
- Luteal faz
- Menstrüel faz



Şekil 11. Menstrüel siklus boyunca FSH, LH, progesteron, E_2 ve 17-OH progesteron seviyesindeki hormonal değişiklikler (107)

a.Foliküler faz (Proliferatif faz):

Folikülogenez önceki siklusun geç luteal fazında başlar ve menstrüasyon boyunca da devam eder. Erken antral döneme kadar olan foliküler büyüme hipofiz kontrolünde değildir. İntraovaryen nonsteroidal mekanizmaların etkisinde olduğu düşünülmektedir. Foliküller erken antral döneme gelince gonadotropinlerin uyarıcı etkisi başlar.

Erken foliküler dönemde gonadotropin oranı FSH lehine artar ve büyümeye devam edecek olan genellikle 3-7 folikülün seçilmesine (recruitment) yol açar. Bu foliküllerden sadece birisi matüre olacaktır. Dominant folikül seçimi tam olarak anlaşılammıştır. Ancak en hızlı östrojenik aktivite kazanan folikülün dominant olduğu ileri sürülmektedir. E₂'nin negatif feedback etkisi ile periferel FSH sekresyonu baskılanır ve diğer foliküller atreziye uğrar. Bu seçim siklusun 5-6. günlerinde tamamlanmaktadır. 5-7.günlerde dominant folikül seçilir. 8-12. günlerde dominant folikül matüre olur, 13-15.günlerde ovulasyon gerçekleşir.

Folikül gelişince giderek artan E₂ seviyesi nedeni ile endometriyum proliferer olur. Endometriyum kalınlığı 3-5 kat artar. Bezler ve stromada mitozlar görülür (20).

b.Ovulatuvar faz (Foliküler-luteal geçiş):

Ovulasyon başlangıcından 2-3 gün önce E₂ düzeylerindeki artışa bağlı olarak inhibin, progesteron ve 17 alfa hidroksiprogesteron düzeylerinde artış görülür. Graaf folikül matüre olunca E₂ düzeyleri yükselir. Eşik değere ulaşıncaya hipotalamus ve hipofize folikülün ovulasyon için hazır olduğu sinyali verilir ve GnRH ile gonadotropinler salınır. LH salınımı granüloza hücre proliferasyonunu durdurur ve E₂ yapımı durur. Granüloza hücrelerinin luteinizasyonu başlar ve sonuç olarak preovulatuvar progesteron artışı oluşur. Ovulasyon, LH salınımının başlangıcından yaklaşık 35-44 saat sonra gerçekleşir. LH salınımı ortalama 48 saat sürer (20).

c.Luteal faz:

Luteal fazda progesteron dominansı olmaktadır. Ovulasyon sonrasında teka granüloza hücrelerinin luteinizasyonu ile az miktarda E₂ ve büyük miktarlarda progesteron sentezlenir. 20-24. günlerde progesteron ve E₂ maksimum konsantrasyona ulaşır ve bu dönemde sekretuar endometriyum implantasyona uygun hale gelir. İmplantasyon olmazsa progesteron, E₂ ve inhibin A düzeylerinde ani düşüş oluşur. Luteoliz meydana gelir. Luteal fazda FSH düzeyleri en düşük seviyelere iner (20).

d.Menstrüel faz (luteal-foliküler geçiş):

Korpus luteum regresyona uğrayınca bir sonraki siklusta tekrar foliküler gelişim başlar. İnhibin A düzeyi düşer, FSH yükselir. Mens başlangıcından 2 gün önce sonraki siklusun foliküler gelişimi başlar. Menstrüel kan ağırlıklı olarak arteryel iken %25 oranında

venöz kandır. Menstrüel kanda fibrinolizin bulunur. Fibrinolizin pıhtıyı eritir ve böylece menstrüel kan çok fazla olmadıkça pıhtı içermez (20).

2.4. AUK' lar:

Organik bir hastalık olsun veya olmasın menstrüel kanama miktarında, süresinde ve sıklığındaki düzensizliktir. Çoğu zaman DUK ile aynı anlamda kullanılmaktadır. Ancak, klinik olarak görülme ihtimali yüksek olan organik lezyonlar ekarte edildikten sonra DUK tanısı konur.

2.4.1 AUK şekilleri:

a.Polimenore: 21 günden daha sık aralarla menstrüasyon görülmesidir.

b.Hipermenore: Düzenli aralarla ve normal süreli olan, ancak kanama miktarı artmış adet kanamalarıdır. Bir menstrüasyon süresi içinde 80 ml. den fazla kanamaya verilen addır.

c.Hipomenore: Düzenli aralarla ve normal süreli, ancak 30 ml. den az menstrüasyon kanaması olmasıdır.

d.Menoraji: Düzenli aralarla olan ancak kanama miktarı ve süresinin artmış olduğu adet kanamasıdır. Genellikle myoma uteri, adenomyozis ve nadiren endometriyozis, endometriyal polip veya endometriyal adenokarsinoma gibi organik patolojilerle ilişkilidir.

e.Metroraji: Düzensiz aralarla oluşan, uzun süreli ve fazla miktarda olan kanamalarıdır.

f.Menometroraji: Aşırı miktarda ve uzun süren adet kanamalarının sık ve düzensiz aralarla görülmesidir.

g.Oligomenore: 35 günden daha seyrek aralarla görülen menstrüel kanamalarıdır (111).

h.Kriptomenore: Endometriyal patoloji veya uterusu ait patolojilerin söz konusu olmayıp kan akışının engellendiği durumlardır (sevikal stenoz).

2.4.2. Steroid Hormonlara Endometriyal Yanıt:

Östrojen ve progesteron çekilmesi normal menstrüel kanamayı oluşturur.

a.Östrojen çekilme (withdrawal) kanaması: Oofektomi veya parsiyel over rezeksiyonu sonrasında veya pelvik radyoterapiye bağlı ya da eksojen E₂ alımının kesilmesi neticesinde görülür. Midsiklus E₂ pikinin azalması da östrojen çekilme kanamasına neden olabilir.

b.Östrojenin kırılma (breakthrough) kanaması: Düşük dozda ve sürekli östrojen kullanımında endometriyal lekelenme (spotting) tarzı kanamalar görülür. Diğer yandan uzun

süre ve yüksek dozda östrojen kullanımında önce amenore ve ardından menorajik kanamalar görülebilir.

c.Progesteronun çekilme (withdrawal) kanaması: Klinikte en sık görülen kanamadır. Düzensiz progesteron tedavisi sonucunda görülebilir.

d.Progesteronun kırılma (breakthrough) kanaması: Yetersiz östrojen düzeyi ve progesteron etkisinin devamlı olduğu durumlarda progesteron/östrojen oranı artar ve ara kanamalar görülebilir (111).

2.4.3.AUK' da ayırıcı tanı:

Ayırıcı tanıda Tablo II. de yer alan tüm patolojiler değerlendirilmelidir.

Tablo II. AUK' da ayırıcı tanı.

Sistemik hastalıklar	Koagülopatiler (VWH, lösemi, protrombin eksikliği) Endokrinopatiler (DM, hipo-hipertiroidizm) Adrenal hastalıklar Polikistik over sendromu Karaciğer hastalıkları Renal hastalıklar
Otoimmün hastalıklar	
İyatrojenik	Medikasyon (östrojen, progestinler, major trankilizanlar, kortikosteroidler, trisiklik antidepesanlar, antikoagülanlar)
Genitoüriner sistem hastalıkları	Gebelik komplikasyonları (ektopik gebelik, missed veya inkomplet abortus, trofoblastik hastalıklar) Malignansiler (servikal-endometriyal kanser, granülozateka hc.li tümör) Enfeksiyon (Klamidya, Gonore, Endometrit) Endometriyal anormallikler (Fibroidler, polipler, hiperplazi) Travma (rahimiçi araç, yabancı cisim) Anatomik anormallikler (uterus ve tüplerin konjenital malformasyonları)
Yaşam stili	İlaçlar (nikotin, marihuana) Yoğun stres Nutrisyon (obezite, anoreksiya/bulimiya) Yoğun egzersiz

2.5. DUK' lar:

DUK genital sistemde organik hastalık olmaksızın görülen, uterin kaynaklı, anormal kanamalardır. Menstrüel siklus bozukluklarının, histerektominin en yaygın endikasyonlarından olduğu kabul edilmektedir (23).

Kırkiki günden uzun, ve 21 günden kısa süren sikluslar genellikle ovulatuvar yetmezlikle ilişkilidir (24). Erken menarş ve geç menopoz günümüzde daha fazla siklus ve daha fazla kanama şikayetini doğurmuştur. Kadınların 1/3'ü hayatının bir döneminde fazla kanama şikayetiyle doktora başvurur.

Menstrüel kanama miktarı objektif olarak ölçülemez. Hastanın şikayeti tedaviye başlamada önemlidir. Hastaların çoğunda menoraşi olarak tarif edilen günlük 80 ml.'den daha fazla kanama olmamaktadır (32).

2.5.1. DUK Fیزیopatolojisi:

Ovulatuvar sikluslarda, endometriyum foliküler fazda E₂ stimülasyonu sonucu proliferasyonda iken, luteal fazda progesteron etkisiyle endometriyal proliferasyonu sınırlanır ve sekretuar değişiklikler görülür. Endometriyum kalınlığı, proliferatif fazda glandüler değişikliklere bağlı olarak 5-6 mm.yi aşar (14).

E₂ proliferatif fazda, endometriyal epitel hücrelerinde progesteron reseptörlerinin oluşması için gereklidir. Anovulasyonda E₂ düzeylerinin azalması, uterin kanamayla sonuçlanır (111).

Anovulatuvar uterin kanamalarda progesteron etkisi olmadığı için östrojenin endometriyumu stimüle etme süresi ve etkinliği önemlidir. Belirgin olarak azalmış PGF₂ α /PGE₂ oranı nedeni ile uterin kramplar görülmez. Bazen ovulasyona rağmen, AUK oluşur. Ovulatuvar kanamalar genellikle düzenli ancak yoğun olan ve altta yatan bir sebep bulunmayan kanamalardır (14).

Ovulatuvar kanamalar endometriyum bütünlüğünü sağlayan E/P dengesinin bozulmasına bağlı olarak meydana gelir. Yetersiz korpus luteum nedeniyle çok az progesteron üretimi olur ve buna bağlı olarak endometriyum düzensizleşir. Persistan korpus luteum ve Halban hastalığında ise progesteron düzeyleri çok artar. Buna bağlı da endometriyum düzensiz dökülür.

Yoğun menstrüel kanaması olan hastaların %80' inde anatomik bir patolojiye rastlanmamaktadır (13).

DUK ile endometriyal histoloji arasında kesin ve belirgin bir korelasyon yoktur. DUK ların çoğunda normal proliferatif patern mevcuttur. Ancak yetersiz progesteron etkisi veya

endometriyumun E₂' e uzun süreli maruz kalması sonucunda, anovulatuvar durum değişik derecelerde kistik veya adenomatöz endometriyal hiperplazilere neden olur (111).

2.5.2.DUK' larda Ayırıcı Tanı ve Klinik Değerlendirme:

DUK' lar için en doğru yaklaşım premenopoz, perimenopoz ve postmenopozal durumun değerlendirilmesidir. Premenopozal dönemde ilk etapta gebelik ekarte edilmelidir. Perimenopozal ve postmenopozal dönemlerde artmış endometriyal hiperplazi ve malignansi riski mevcuttur. 35 yaş üzerindeki tüm DUK olan kadınlarda endometriyal örnekleme yapılmalıdır. 35 yaş altında ise obezite, polikistik over hastalığı ve ailede jinekolojik kanser öyküsü olanlarda biyopsi alınması gereklidir. Günümüzde endometriyal örnekleme Pipelle kanülleriyle rahatlıkla yapılabilmektedir.

Yapılan çalışmalar bu şekilde yapılan biyopsilerin histerektomi materyali ile uyumunun %95-98 olduğunu göstermiştir. Pipelle, kolay, hasta için daha az acı veren bir yöntem olduğundan Dilatasyon-Küretaj'a tercih edilir (108).

Ancak alınan pek çok endometriyal biyopsi sonucu normal gelmektedir. Yakın zamanda 310 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada sadece 21 (% 6.7) anormal sonuç elde edilmiştir (30).

2.5.3.Tanı yöntemleri;

Kanama bozukluğu şikayetiyle gelen bir hastadan öncelikle iyi bir anamnez alınmalıdır.

Yaş, menarş yaşı, cinsel yaşam öyküsü, kontrasepsiyon yöntemi, jinekolojik hastalık öyküsü, mevcut sistemik hastalıklar ve adet düzeni detaylı bir şekilde sorgulanır.

Daha sonra hastaların genel fizik muayenesi ve pelvik muayene yapılır. Tüm virgo olmayan hastalara bimanuel muayene yapılmalıdır (111).

Jinekolojide en sık kullanılan noninvaziv görüntüleme aracı ultrasonografidir. Myoma uteri, polip, pelvik kitle, abortus, gebelik ve molar gebelik gibi pek çok durumda tanıda değerlidir. Ancak gereğinde MRG ve BT de kullanılan yöntemlerdendir (111).

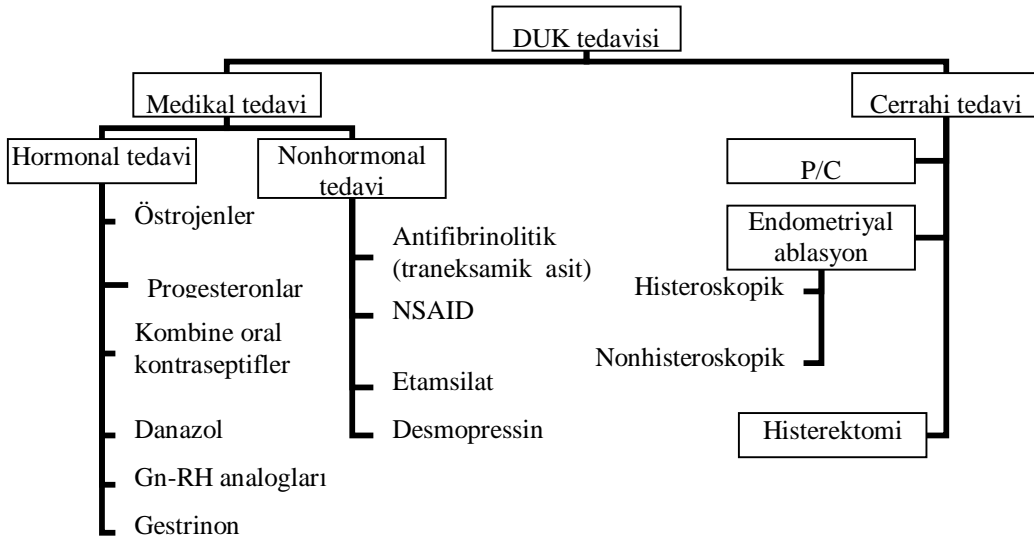
Son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan histerosonografi endometriyal kaviteye steril serum fizyolojik verilerek, anestezi gerekmeden, kolaylıkla ve poliklinik şartlarında yapılabilen bir yöntemdir. Adezyonlar, intrakaviter polipler, submuköz myomlar, fokal asimetrik endometriyal kalınlıklar net olarak saptanabilmektedir. Transvajinal USG ile görülemeyen bazı polipler sonohisterografi ile görülebilir (111).

Tüm hastalardan; hemogram, PT, PTT, gerekli ise AST, ALT, hormon profili, gebelik testi istenmelidir (111).

2.5.4.Tedavi

Tedavide amaç kan kaybını azaltmak, düzensiz kanamaları engellemek, anemi riskini düşürmek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi medikal ve cerrahi olmak üzere iki şekilde yapılır. Medikal tedavi, pelvik önemli bir patoloji olmaması durumunda ve fertilitate isteği olan hastalarda tercih edilmektedir.

DUK tedavisi medikal ve cerrahi olarak yapılabilmektedir. Medikal tedaviler ilk basamak tedavilerdir ve bunlar arasında oral kontraseptifler, progesterinler, traneksamik asid, mefenamik asid, danazol ve gonadotropin releasing hormon analogları bulunmaktadır. Cerrahi tedaviler arasında ise endometriyal ablasyon yöntemleri ve histerektomi yer almaktadır. Endometriyal ablasyon teknikleri birinci jenerasyon teknikler (endometriyumun transservikal rezeksiyonu [TCRE], roller-ball ve laser ablasyon) ve ikinci jenerasyon (termal balon, mikrodalga, radyo dalgası, kriyoablasyon ve hidrotermal ablasyon) olmak üzere iki grupta değerlendirilir. (Şekil 12) Daha az invaziv olup histerektomiye alternatif olan yöntemlerdir (25, 26). Histerektomi invaziv bir işlemdir ve fertilitate isteği olmayan kadınlarda tercih edilmelidir (1).



Şekil 12. DUK tedavisi.

1- Medikal tedavi:

Medikal tedaviyi; hormonal ve nonhormonal ilaçlar olarak 2 gruba ayırabiliriz.

a. Hormon tedavisi:

DUK tedavisinde en önemli tedavi seçeneklerinden birisidir.

1.a.1-Östrojen tedavisi: E₂ düzeyi düşüklüğünde izlenen östrojen kırılma kanamalarında, endometriyum ince olduğunda ya da anovuluar kanamalarda önerilmektedir.

Ayrıca uzun süreli kombine OKS veya depo progesteron kullanılan olgularda atrofiye gitmiş olan endometriyumunu rejenere etmek için kısa süreli östrojen tedavisi önerilmektedir (111).

1.a.2-Progesteron tedavisi: Progesteron ve onun gibi benzer etkiler yapan ilaçlara progestinler veya progestajenler adı verilmektedir. Progesteronların farmakolojik dozda güçlü antiöstrojenik etkileri vardır. Progestajenler endometriyumda östrojen ve progesteronu down regüle ederek endometriyal parakrin mekanizmayı inhibe eder. Progestinler E₂' ü östron sülfata çeviren hidoksisteroid dehidrogenaz ve sülfotransferazı aktive eder (33). Östron sülfat vücuttan hızla atılır. Progesteronlar östrojen reseptörlerini de doldurarak, östrojenin etkisini antagonize ederler. Östrojenin aracılık ettiği onkojen transkripsiyonunu baskırlar. Progesteronlar ayrıca hedef dokudaki östrojen reseptör artışını da baskırlar. Bu etkiler progesteronun antimitotik, büyüme sınırlayıcı etkisine neden olur (107). Tedaviye başlanan siklusta etkisi az iken 2. ve 3. sikluslarda daha belirgin etkilere neden olurlar. Çalışmalarda bazı hastalarda beklenenin aksine kanamayı artırdığı görülmüş ve bu hastaların ovulatuvar siklusları olan DUK'lı kadınlar olduğu fark edilmiştir. Yani progestajenler ovulatuvar sikluslu DUK'da kanamayı artırabilirler (34).

Yan etkileri; premenstruel sendrom benzeri durum; şişkinlik, ödem, göğüslerde hassasiyet, kilo artışı, bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk, depresif ruh hali, akne, hirsutismus, kolesterolde yükselme, libidoda azalma ve nadiren anaflaksidir. SSS' de GABA a reseptörlerine bağlanarak sedatif etkilere neden olmaktadır (37). Uzun dönem kullanımda irregüler kanama ve lekelenme yaptığı görülmüştür. Yan etki görülme sıklığı mefenamik asit ve traneksamik asit ile aynıdır (%20-40). Anovulatuvar hastalarda siklik progesteron tedavisi ile ilgili pek çok çalışma mevcutken, daha seyrek görülen ovulatuvar kanamalarda ve gebelik istemeyen hastalarda daha sıklıkla kombine preparatlar tercih edilmektedir. Standart siklik progestin tedavisi kontrasepsiyon sağlamamaktadır. Hipotalamik pituiter ovaryen aksı baskılamamakta ve ovulasyonu önlememektedir (107).

Siklik progestajenler son 30 yıldır DUK tedavisinde en popüler seçenektir. İlk ve en sık kullanılanı ise noretisterondur. İki tedavi protokolü vardır; kısa ve uzun. Kısa süreli kullanımda siklusun 16-25.günleri arası 10-30 mg/gün noretisterone günde 3 defa şeklinde veya 5-10 mg/gün medroksiprogesteron asetat (MPA) günde iki defa olarak kullanılır. Uzun süreli kullanımda ise siklusun 5-25.günleri arası tedavi uygulanır. Progesteronların çeşitli çalışmalarda ortalama % 36-50 oranında kanamayı azalttığı gösterilmiştir (34). Progesteronun 21 gün kullanımı oldukça efektiftir, ancak yan etkileri oldukça artmaktadır (14).

Cochrane verilerine göre progesteronu plasebo ile kıyaslayan randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Luteal faz boyunca kullanılan progestajen tedavisinin kan kaybını azaltma

açısından, traneksamik asit, danazol, ve progesteron salan RİA ile kıyaslandığında daha az efektif olduğu gözlenmiştir. Menstrüasyon süresi progesteronlu RİA kullananlarda oral progesteron kullananlara göre anlamlı olarak uzun, ancak danazol tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak kısa izlenmiştir. Ayrıca danazol kullanan grupta yan etkilerin anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir. Bununla beraber RİA kullanan hastalarda meme hassasiyeti ve intermenstrüel kanama gibi yan etkiler daha fazla izlenmiştir (13).

Tedavide kullanılan progestajenleri progesteronlar, 17-OH progesteron deriveleri, 19-Norprogesteron deriveleri, 19-Nortestoron devreleri ve spirolaktonlar olarak 5 alt grupta inceleyebilmekteyiz (Tablo III).

Progesteronlar günümüzde oral, parenteral, intrauterin, intradermal ve intravajinal olarak kullanılmaktadır. İntramüsküler progesteronların absorpsiyonu daha fazla olmasına rağmen, ağrılı olmaları istenmeyen bir durumdur. Vajinal suppozituar kullanımı ile enjeksiyon ağrısı olmaz, ve doku progesteron konsantrasyonu daha yüksek olarak saptanır(24).

Ovüllerin üst vajene yerleştirilmeleri zordur ve vücut ısısı ile eriyerek vajinal rahatsızlıklara ve vulvada ilaç kalıntılarına neden olurlar. Oral uygulamalarda ise hızlı emilim ve metabolik yıkım nedeniyle düşük serum ilaç düzeyleri görülür.

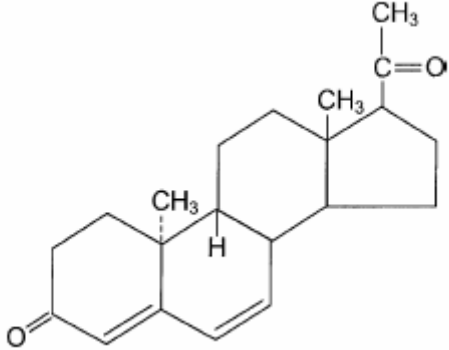
Oral progesteronlar: Popüler olarak kullanılmalarına rağmen etkinlikleri beklenenden düşüktür. Oral preparatların biyoyararlanımları daha düşük ve etkinlikleri daha azdır. Sistemik dolaşıma geçtiklerinden yan etkileri nispeten yüksektir. Uzun süreli kullanımlarda hergün ilaç alınması gerekliliği nedeniyle hasta uyumu oldukça azalır. Oral progesteronlar first-pass hepatik metabolizmadan etkilenmektedirler (18). Oral biyoyararlanımı artırmak için birçok sentetik progesteron üretilmiştir. Ancak üretilen sentetik progesteronların lipoprotein metabolizmasına olan etkileri gibi bazı istenmeyen yan etkileri ortaya çıkmaktadır (10).

Tablo III.Tedavide kullanılan progestinler (38).

Progesteron
Progesteron
Didrogesteron
17 –OH progesteron deriveleri (pregnanlar)
17 –OH progesteron kaproat
17 –OH progesteron heptanoat
Gestanoron kaproat
Klormadinon asetat
Medrogesteron
Medroksiprogesteron
Siproteron asetat
19-Norprogesteron deriveleri (nor-pregnan)
Nomegestrol asetat
Demegeston
Promegeston
Nestoron
Trimegeston
19-Nortestosteron deriveleri
Estranlar
Linestrenol
Noretisteron
Noretisteron asetat
Etinodiol diasetat
Norgestrienon
Dienogest
Gonanlar
Norgestrel
Desogestrel
Levonorgestrel
Gestoden
Norgestimat
Spirolaktonlar
Spironolaktone
Drospirenon

Oral progesteronlardan didrogesteron (DGT) (Duphaston) klinikte 40 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. Doğal progesteronlara birebir benzemektedir. Kimyasal olarak retrosteroidler grubundandır. Diğer sentetik progesteronların çoğundan östrojenik, androjenik, glukokortikoid ve anabolik etkilerinin olmaması nedeniyle farklılık gösterir. O nedenle lipid metabolizması ve kemik dansitesi üzerine nötral etkileri mevcuttur (40). Sağlıklı kadınlarda ovulasyon üzerine etkisi yoktur (38). DGT' nun (9β , 10α -pregnan-4,6-diene-3,20-dione) moleküler yapı (Şekil 13) ve farmakolojik etkileri endojen progesteronlara oldukça benzemektedir (40).

DGT ve kendisiyle eşit dozda kullanılan progesteron kıyaslandığında endometriyal proliferasyonun 10-20 kez daha az olduğu, endometriyal aktivitenin daha yüksek olduğu görülmüştür (6).



Şekil 13. Didrogesteronun kimyasal yapısı (6).

Oral uygulama sonrası DGT' nin hemen hemen tamamı hızla absorbe olur. t max: 0.5-2.5 saat arasındadır (40). Molekülün tamamına yakını metabolize edilmektedir. Temel metaboliti 20 α dihidrogesteron (DHD) dur. DGT ve DHD' un yarı ömürleri sırasıyla 5-7 ile 14-17 saat arasında değişmektedir. Progesteron reseptörlerine afinitesi yüksek olup, endometriyum üzerine antiöstrojenik etkisi mevcuttur. Kimyasal olarak testosteron ile ilişkili değildir ve istenmeyen androjenik yan etkilere neden olmaz. Klinikte DUK' da, endometriozis tedavisinde, luteal faz desteği amacıyla ve premenstrüel sendromda kullanılmaktadır (10, 40).

Kimyasal yapısı nedeniyle progesteron reseptörlerine kuvvetli bağlanırken, diğer steroid reseptörlerine bağlanması daha zayıftır. Doğal progesteronlar kristal şekilde bulunur ve oral uygulama sonrası emilimleri zayıftır. Yoğun hepatik metabolizasyonları nedeniyle biyoyararlanımları %10 larda kalmaktadır. Bu nedenle etkinlik için daha yüksek doz kullanılması gerekmekte ve doğal olarak yan etki insidansı da artmaktadır (48). İntestinal absorpsiyonun artırılabilmesi için mikronize formlar geliştirilmiştir. Mikronizasyon ile progesteron partikülleri 10 mikrometreden küçük hale getirilir. Bu sayede daha fazla alana yayılma, sıvı içinde çözünürlüğün artması ve daha fazla intestinal absorpsiyon sağlanabilmektedir (70). Oral alındıktan sonra maksimum konsantrasyona 2-3 saat içinde ulaşılır (10).

Oral ve parenteral verilen steroid hormonlar arasında yan etkiler açısından bazı farklılıklar vardır. Oral preparatlar daha sık kullanılmakla beraber, hızlı hepatik metabolizma ve zayıf biyoyararlanım nedeniyle çok etkili değildirler (79).

Karaciğer steroid hormonların metabolize olduğu yerdir. Steroid hormonlar karaciğere direkt olarak yüksek dozda ulaştığı için karaciğer fonksiyonlarında uyarıcı bir etki yapar ve

olumlu etkilerinin yanında bazı olumsuz etkilerin de görülmesine neden olurlar. Karaciğerdeki bu etkilere “first-pass”(ilk geçiş) etkisi denir. Bu etkiler Tablo IV. de sıralanmaktadır (80). Renin gibi karaciğer proteinlerinde değişiklikler, trigliseridemi ve kolelitiazis oluşumuna meyil gibi komplikasyonlar gözlenebilmekte ve bu nedenle oral yol artık ilk tercih olmaktan uzaklaşmaya başlamaktadır (70).

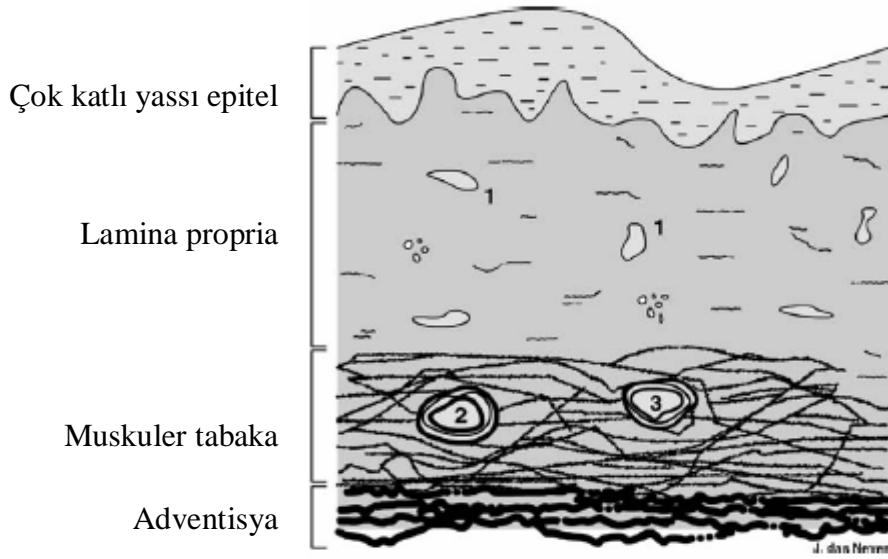
Non oral progesteronlar ise daha yüksek fizyolojik progesteron düzeyleri sağlarlar ve karaciğerde first-pass etkisi oluşturmazlar (44).

Vajinal Progesteronlar: Vajinal preparatlar kolay uygulanabilmeleri, daha etkili olmaları ve yüksek lokal konsantrasyonlarda olmaları nedeniyle oldukça tercih edilir durumdadır.

Tablo IV. First pass hepatik etkiler.

“First-pass”(ilk geçiş) etkisi	
Hepatik protein sentezi	↑
SHBG	↑
Pıhtılaşma faktörleri	↑
Renin substratı	↑
Aldosteron	↑
Trigliserid	↑
İnsülin rezistansı	↑
Metabolitler (katekolesterojen)	↑

Vajina serviks uterusun altında yaklaşık 6-10 cm uzunluğunda, tübüler ve fibromusküler bir organdır. Histolojik olarak sırasıyla çok katlı yassı epitel, lamina propria, musküler tabaka ve adventisya olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır. Vajinal epitelyal kalınlık 200-300 mcm.dir. (Şekil 14). Mukozal tabakada bulunan transvers katlantılar (ruga) vajen yüzeyini artırmaktadır. Vajinadan kısmen sistemik emilim olmakla birlikte, jinekolojide özellikle lokal tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Vajinal yol vajinal enfeksiyonlarda, doğum indüksiyonunda, kontrasepsiyonda ve atrofik vajinitlerde ilaç uygulama yolu olarak uzun zamandır tercih edilmektedir. İlk kez 1920 lerde vajinden ilaç absorbe edilebildiği gösterilmiştir (42).



Şekil 14. Vajen mukozasının histolojik yapısı: 1.kapiller damarlar 2. arter 3. ven (42).

Vajinada salgı bezi bulunmaz, vulva ve serviksten gelen sekresyonlar vajeni kaplamaktadır. Bu mukus kaplama ilaç absorpsiyonu ve etkinliğinde önemli etkiye sahiptir. Normal vajen pH sı 4.5-5.5 arasındadır. Vajinal pH düzeyi ilaç emilimi ve etkinliği için önemli bir parametredir. Ramsey ve ark. vajinal pH' nın doğum indüksiyonu için kullandıkları dinoprostunun etkinliğini anlamlı derecede değiştirdiğini göstermişlerdir (43). Postmenopozal kadınlarda atrofi gelişmesi, pH' nın 6.0-7.5 arasında olması ve vajinal sekresyonların azalması nedeniyle ilaç etkinliği değişmektedir. Vajinadan absorpsiyon basit difüzyon, intraselüler yol (hidrofobik maddeler) ve vajinal porlar yolu (hidrofilik maddeler) ile olmaktadır. Ayrıca intraluminal (transservikal) yolla, venöz ve lenfatik dolaşım ile de transport sağlanabilmektedir (45, 46).

Vajinal progesteronların biyoyararlanımları, oral preparatlardan daha fazladır ve serumdaki konsantrasyonları daha az değişkendir. Bu nedenle daha güvenilirdir (79). Vajinal uygulamalarda ilaç vajinadan uterusu direk difüzyon ile geçmekte ve uterin ilaç konsantrasyonu, ilacın plazma konsantrasyonundan daha yüksek olmaktadır. Bu etkiye uterin first-pass etki adı verilmektedir (8, 46, 81, 89). Vajinal uygulamanın avantajları, hepatik ilk geçiş etkisine maruz kalmama, şiddetli GİS yan etkilerinden korunma, daha az hepatik yan etkilerin izlenmesidir.

Vajinal uygulamalarda uterin arter kanındaki progesteron konsantrasyonu radial arterdeki konsantrasyondan daha fazla olarak tespit edilmektedir. Progesteron vajinal jelin yaklaşık %50' si absorbe olmakta ve serum konsantrasyonları kararlı bir şekilde devam

etmektedir (8). Vajinal uygulamalarda pik P düzeylerine daha geç ulaşılır ve serum konsantrasyonu daha uzun süre korunur.

Vajinal preparatlar semi-solid madde, tablet, kapsül, pesser, sıvı preparat, vajinal halka, krem ve tampon şeklindedir. En yaygın olarak kullanılanları krem ve jel gibi semi-solid preparatlardır. Jeller yüksek biyoyararlanım, güvenlik, maliyet ve etkinlik yönünden diğer preparatlara göre daha fazla kabul görmektedir. Kullanılan ilacın dozu, hastanın mobilizasyonu ve cinsel ilişki de ilacın dağılımı ve vajende kalma süresini etkilemektedir (45).

Mukoadezyon ilacın mukozaya yapışarak etki sağlamasıdır. Vajinal yol mukoadeziv ilaçlar için oldukça uygun bir yoldur. Mukoadeziv sistemin avantajı ilacın dokudaki retansiyonunun artması ve ilaç uygulama sayısının azalmasıdır. Vajinal jellerde kıvam artırıcı ve stabilizasyon sağlayıcı katkı maddeleri de yer almaktadır. Vajinal hidrofilik jellerde bu amaçla kullanılan bazı polimerler karbopol (974P, 980, 971P ve 943), jelatin, hidroksietil selüloz, polietilen glikol, polikarbofil, metil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metil selüloz, polisakkarid hyalüronik, polivinilpirolidon, sodyum alginat, sodyum karboksimetil selüloz starch' dır. Bu maddelerin preparatların etkinlik düzeyini belirleyici özellikleri vardır (45).

Progesteronun vajinal uygulamaları için iki ayrı form bulunmaktadır. Progesteron kapsül başlangıçta oral olarak geliştirilmiş, ancak hepatik klirens nedeniyle biyoyararlanımının düşük olduğu görülünce vajinal uygulanmaya başlanmıştır. Günde 3 doz kullanılması gerekmektedir. Bu da kullanan hastalarda daha fazla vajinal rahatsızlık görülmesine yol açmaktadır. Bu nedenle günde tek dozluk, vajen epiteline daha kolay yapışan jel formasyonu geliştirilmiştir (48). Crinone® (progesteron jel) tek kullanımlık polietilen vajinal aplikatörler içinde, emülsiyon şeklinde mikronize progesteron içeren mukoadeziv bir vajinal jeldir. %4 ve %8 progesteron içeren formları mevcuttur. Crinone %8 lik jel 90 mg doğal progesteron içermektedir. Her bir uygulamada içeriğinde (1.125 gr Crinone jel) gliserin, mineral yağı, polikarbofil, karbopol 974P, hidrojenize palmye yağı, gliserid, sorbik asid, sodyum hidroksid ve su bulunmaktadır. Polikarbofil vajinal epitele yapışmayı sağlar. Su içindeki yağ emülsiyonu, progesteronun vajen ve uterusu devamlı ve kontrollü salınımına neden olur. Crinone jel uygulamadan 5-6 saat sonra uterin dokuda pik konsantrasyona ulaşmaktadır (45). Yapılan bir çalışmada oral mikronize progesteron ile vajinal progesteron jelin farmakokinetikleri değerlendirilmiş, Crinone %8 jel uygulananlarda maksimum serum konsantrasyonunun daha yüksek olduğu görülmüştür (47).

İntramüsküler Progesteronlar: Plazma progesteron düzeyleri intramüsküler ve vajinal uygulamalarda oral uygulamalara nazaran daha yüksektir (10). Depo-medroksiprogesteron asetat (DMPA) (150 mg IM / 3 ay intramüsküler) amenore veya uzamış kanamaya, irregüler lekelenmeye yol açabilir. Fertilitenin dönmesinde gecikmelere neden olabilir. Menorajide kullanımı ile ilgili objektif bir veri yoktur.

İntradermal Progesteronlar: Norplant (levonorgestrel salgılayan implant) ve İmplanon (etonogestrel salgılayan implant)' dur. Depo progesteronlar özellikle ilk aylarda irregüler kanama ve lekelenme yaparlar. Kullanım devam ederse hastaların çoğunda amenore gelişir. Yan etkileri nedeniyle hastaların %20-50'si 1 yıl sonunda ilacı bırakır. Bu yan etkiler; irregüler kanama, kilo artışı, göğüslerde hassasiyet, libido azalması, vajinal kuruluk ve depresif ruh halidir (29).

İntrauterin Progesteronlar: Levonorgestrel salın RİA (Mirena) kontrasepsiyon amaçlı geliştirilmesine rağmen, DUK tedavisinde de oldukça etkili bulunan bir preparattır. Günde 20 mcg levonorgestrel salınır. Mirena ile menstrüel kan kaybı %97 azalmaktadır (42). Dismenore semptomlarını hafifletir. İlk aylarda intermenstrüel kanamaya neden olur, bir yıl sonra ayda bir gün kanama izlenirken, %15 hasta amenoreik hale gelir (29).

1.a.3 -Kombine oral kontraseptifler: Menoraji tedavisinde kullanımı sık değildir. Kontrasepsiyon için kullanan kadınlarda kanamayı azalttığına görülmesi üzerine menoraji tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (49). Sıklık alındığında ovulasyonu inhibe eder. Ovulasyon gerçekleşmeyince eksojen hormonların etkisinde kalan endometriyum daha az proliferer olur ve böylece adet kanaması azalır (32). Adet kanamasını ortalama %45-85 oranında azaltır. Ayrıca dismenore ve premenstruel semptomları da geriletir. Bu nedenle hasta memnuniyeti de yüksektir. Menorajisi olan ve kontrasepsiyon da isteyen hastalarda birinci seçenektir. Ancak sigara içen 35 yaşından büyük kadınlar, diabetes mellitus, tromboembolik hastalık, ailede arteriyel hastalığı olanlar, migreni olanlar ve obez hastalarda kullanımı uygun değildir (32).

Yan etkileri; kusma, başağrısı, göğüslerde hassasiyet, lekelenme, kilo artışı, ödem, libido azalması, depresyon, deri reaksiyonları, kontakt lens kullananlarda rahatsızlık, fotosensitivite ve kloazmadır. Daha ciddi olanlar ise; tromboz, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hatta hepatik tümör olabilir. Yan etki sıklığı %30-40'dır. Az sayıda bazı çalışmalarda kombine oral kontraseptif (KOK) lar, mefenamik asit, düşük doz danazol veya naproksen ile kıyaslanmış etkinlik açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir (32).

1.a.4-Danazol: 17 α etinil testosteronun isoksazol derivesidir. Antiöstrojenik ve antiprogestojenik aktivitesi vardır. Siklus ortası FSH ve LH yükselmesini inhibe ederek ovulasyonu engeller. Ayrıca korpus luteumda steroidogenezi inhibe ederek hipoöstrojenik ve relatif androjenik bir ortam oluşturur ve endometriyal proliferasyonu inhibe eder. Pek çok çalışmayla; Danazol'ün 50-400 mg/gün arasında değişen dozlarının menstruel kanamayı %21-99 oranında azalttığı gösterilmiştir (34).

Kanamada azalma doza bağımlıdır. Tedaviden sonraki 2 ve 3. sikluslarda daha belirgindir. Yan etki ve etkinlik açısından optimal doz 200 mg/gün'dür. Düşük dozlarda irregüler kanama, yüksek dozlarda ise ciddi yan etki ve amenore oluşur. Ancak yan etki insidansı yüksektir. Yan etkiler hipoöstrojenemi ve hiperandrojenemiye bağlı; kas krampları, kilo artışı, sıvı retansiyonu, yorgunluk, göğüslerde küçülme, akne, ciltte yağlanma, kıllanma artışı, atrofik vajinit, sıcak basması, libido kaybı, emosyonel labilite, ses kalınlaşması, hirsutismus, kolesterol artışı, insülin rezistansı ve yüksek dozlarda klitoral hipertrofidir.

Danazol DUK' larda etkin bir preparat olmasına rağmen ciddi yan etki insidansı nedeniyle oldukça nadir kullanılmaktadır (3).

1.a.5-GnRH analogları: GnRH analogları 6 ay kullanım sonrasında irreverzibl kemik kaybına yol açabilir (%5). Bu nedenle kısa süreli tedavi için kullanılmaktadır. Hipofizdeki GnRH reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanır ve GnRH salgılayan hücrelerde duyarsızlık oluşturur. Böylece gonadotropin salınımı ve ovulasyon baskılanır. Amenore ve endometriyal atrofi izlenir. Menstruel kanamayı %90'dan fazla azaltır (20). Yan etkileri; hipoöstrojenemiye bağlı vaginal kuruluk, disparoni, libido azalması ve kemik dansitesinde azalmadır. Bu yan etkiler ilaçla birlikte östrojen, progesteron veya tibolon verilerek azaltılabilir. GnRH analogları da yüksek ve ciddi yan etkileri yanı sıra, pahalı olmaları nedeniyle menoraaji tedavisinde birinci seçenek değildirler (32).

1.a.6- Gestrinon: Sentetik 19 nortestosteron derivesidir. Menorajideki etkisi danazolle aynıdır. Gonadotropin sekresyonunu baskılayarak ovulasyonu inhibe eder. Amenore ve endometriyal atrofi oluşturur. Endometriyoziste de kullanılmaktadır. İngiltere'de yalnız bunun için lisans almıştır. Menstruel kanamayı ortalama %79 azaltır. Etkin doz; haftada 2 defa 2,5 mg (5 siklus) şeklindedir. Yan etkileri; akne, sıvı retansiyonu, hirsutismus, ses kalınlaşması, libido azalması ve göğüslerde küçülmedir. Danazol'den 5 kat daha pahalıdır. Bu nedenlerle menoraaji tedavisinde birinci seçenek değildir (32).

b- Nonhormonal tedavi:

b.1-Antifibrinolitik ajanlar (traneksamik asit):

Bir fibrinolizis inhibitörüdür. 10 yıl önce İngiltere’de hemoraji tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmıştır. Menorajisi olan kadınların endometriyumunda plazminojen aktivatörlerinin arttığının gösterilmesiyle fibrinolizis inhibitörleri kullanıma girmiştir. Ovulatuvar DUK larda siklusun ilk dört gününde kullanılan antifibrinolitik traneksamik asit (4x1gr) ile yaşam kalitesinin arttığını gösteren destekleyici çalışmalar mevcuttur (3). Tüm vakalarda neredeyse kanama miktarında yaklaşık %40-60 azalma izlenmektedir (50- 53).

Yüksek riskli kadınlarda bile traneksamik asidin tromboembolik hastalık insidansını arttırdığına dair bir kanıt yoktur (54). Traneksamik asit plazmin ve plazminojenin fibrine afinite gösteren bölgesi olan lizin bağlayıcı bölgeye sıkıca bağlanır ve plazmin ve plazminojenin fibrin molekülüne yaklaşmasını önleyerek fibrinin plazmin tarafından parçalanmasını inhibe eder. Oral, intramüsküler veya intravenöz olarak kullanılabilir. Etkin dozu erişkinlerde 1.5gr/gün (3gün) veya 1gr/gün (4 gün) adet esnasında şeklindedir. Etkisi doza bağımlıdır. 2 gr/gün’ün altındaki dozlar güvenlidir. Bakırlı RİA kullanımına bağlı kanamalarda da etkilidir. Yalnız menstrüel kanama döneminde alınması önemli bir avantajdır (49). DUK da plasebo ile kıyaslandıklarında efektif bulunmuşlardır. Diğer medikal tedavilerle kıyaslandığında anlamlı olarak daha etkin oldukları görülmüştür.

Yan etki oranları artmış değildir. Kanama, lekelenme ve seks yaşantısı diğer preparatlarla kıyaslandığında belirgin olarak daha iyidir.

Doza bağımlı yan etkileri; bulantı, kusma, hipotansiyon, intrakranial tromboz ve santral venöz retinopatidir. Yaygın görüş; kontrasepsiyon ve hormon tedavisi istemeyen kadınlarda NSAID ve traneksamik asitin birincil tedavi seçeneği olabileceğidir (32).

b.2-NSAID:

Prostaglandinlerin menstrüel kanama mekanizmasındaki etkilerinin anlaşılmasıyla birlikte prostaglandin sentez inhibitörleri olan NSAID’lar menoraji tedavisinde uygulamaya girmişlerdir ve bu amaçla 20 yıldır kullanılmaktadırlar (55). Menstrüel kanamada, endometriyumdan lokal olarak salgılanan prostaglandinler (PGE2, PGF2 α), platelet aktive eden faktör, endotelinler gibi pekçok sitokinler etkilidir. Sitokinler endometriyal onarım ve anjiyogeneziste de rol oynarlar. Bu sitokinlerin oranlarının değişimi menstrüel kanama miktarını değiştirir. Menorajisi olan kadınlarda endometriyumda fibrinolitik aktivitenin ve plazminojen aktivatörlerin arttığı, platelet aktivatör faktör ve vazokonstrüksiyon yapan endotelinlerin ise azaldığı görülmüştür. NSAID’lar endometriyumda prostaglandin sentezini

azaltarak kanamayı azaltır. Ayrıca analjezik özellikleri nedeniyle dismenore ve premenstrüel semptomlarda da tedavi edici olduklarından, hastalar için iyi bir seçenek olmuşlardır (49).

En sık kullanılanlar; mefenamik asit, naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, meklofenamik asit, diklofenak, indometazin ve aspirindir. Bunlardan en yaygın kullanılanı ise mefenamik asittir. NSAID'lar ile yapılan pek çok çalışmada menstrüel kanamayı %20-40 oranında azalttıkları gösterilmiştir. Dismenore ve premenstrüel şikayetleri de azalttığından hasta memnuniyeti daha iyidir. Yakın zamanda yapılmış bir Cochrane derlemesinde incelenen 7 randomize kontrollü çalışmanın beşinde plasebo ile kıyaslandığında menstrüel kan kaybının NSAID kullanan hastalarda daha az olduğu, ancak istatistiksel bir anlam ifade etmediği belirtilmiştir (56). Yan etkileri ise preparatın tipi ve dozuna bağlı olarak; abdominal rahatsızlık, bulantı, diare, gastrointestinal kanama, ülser, baş ağrısı, döküntü, alerjik reaksiyonlar, nadiren hemolitik anemi ve trombositopenidir. Mefenamik asit gastrointestinal yan etkileri en az olanıdır. Yan etki görülme sıklığı %10-59 arasındadır (32).

b.3-Etamsilat:

Platelet fonksiyonlarını düzelterek ve prostaglandin sentezini NSAID'dan farklı bir yolla azaltarak kapiller kanamayı durdurur. Etkin dozu 5 gün boyunca 500 mg/gün adet sırasında şeklindedir (49). Menoraji tedavisindeki etkinliği farklı çalışmalarda oldukça değişken olmakla beraber %19-50 arasındadır. Diğer tedavi yöntemleriyle kıyaslanan çalışmalarda diğerlerine bir üstünlüğü olmadığı ve etkinliğinin değişken olduğu görülmüştür ve bu nedenle kullanımı nadirdir. Ancak tedaviye yanıt alınamayan vakalarda kısa süre için kullanılabilir (32).

b.4-Dezmopressin tedavisi:

Sentetik bir arginin vazopressin analogudur. Özellikle Von Willebrand hastalığı gibi koagülasyon bozukluğu olan DUK lı hastalarda kullanılmaktadır. İntranasal veya intravenöz olarak kullanılabilir.

2- Cerrahi tedavi: Cerrahi tedavi genellikle medikal tedaviye yanıt vermeyen durumlarda uygulanır.

2.a-Endometriyal küretaj (P/C):

Menoraji nedeniyle hipovolemisi olan akut kanamalı hastalarda probe küretaj kanamanın durdurulması için etkin bir yöntemdir. Kanamada ilk siklusta geçici bir azalmaya yol açarken, izleyen siklularda kan kaybı nisbeten artmaktadır. O nedenle medikal tedaviye hemen başlanmalıdır. Karman kanülü ve Pipelle kanül endometriyal aspirasyon için uygulaması kolay bir yöntemdir ve AUK' larda başlangıç değerlendirmesi için ve asıl tanı amaçlı kullanılmaktadır.

2.b- Endometriyal ablasyon yöntemleri:

Medikal tedaviye yanıt vermeyen, şiddetli kanaması olan ve histerektomi gibi major bir cerrahi istemeyen veya major cerrahinin kontrendike olduğu olgularda önerilmektedir. Endometriyumun cerrahi olarak selektif destrüksiyonu endometriyal ablasyon olarak bilinir. Asherman sendromu ilk kez abort sonrası yapılan D/C lardan sonra tanımlanmıştır. Sonraları bazı çalışmacılar DUK tedavisinde Asherman sendromundaki mekanizma gibi endometriyumun bazal tabakasının kontrollü hasarlanmasının planlanabileceğini düşünmüşlerdir (57). Endometriyal ablasyon, laserle, rezektoskop (halka ve top şeklinde) elektrodla veya radyo frekansı ile indüklenen termal destrüksiyon ile olmaktadır. Endometriyumun özellikle bazal tabakası ile 3 mm ye kadar myometriyum tabakasının ortadan kaldırılması prensibine dayanan selektif cerrahi bir işlemdir. Olguların %22 sinde endometriyal rezeksiyon sonrasında yeniden cerrahi gerekmiştir. Endometriyal ablasyon yöntemleri histeroskopik ve nonhisteroskopik olarak iki şekilde yapılır.

2.b.1- Histeroskopik endometriyal ablasyon yöntemi:

Kronik DUK larda hastanede kısa kalış süresi, cerrahi insizyon olmayışı ve hastaların günlük aktivitelerine daha kısa sürede dönmeleri nedeniyle oldukça avantajlı bir yöntemdir. Histeroskop eşliğinde endometriyumun laser, radyo dalgaları, elektrik veya termal enerji yardımıyla destrüksiyonu sağlanmaktadır. Tedavi başarısızlığı %8 oranındadır (3).

-Nd:YAG laser (neodymium:yttrium aluminium garnet laser): Histeroskopik ya da direk uygulamayla endometriyumda 4-5 mm kendini kısıtlayan bir nekroz alanı oluşturur. Class II-2 (US Preventive Services Task Force Classification) hastaların büyük çoğunluğunun (>%90) tedavi edilebildiği kanıtlanmış ve uterin kan akımında önemli bir azalma olduğu, hastaların yaklaşık yarısında amenore, diğer yarısında hipomenore ve normal menstrüel kanama elde edildiği gösterilmiştir (3, 58, 59).

-Transservikal Endometriyal Rezeksiyon: Loop rezektoskop yardımıyla endometriyum ve yüzeysel myometriyum eksize edilir (60). Endometriyal rezeksiyonun potansiyel avantajları: endometriyumun histolojik incelemesine olanak sağlama, yüzeysel adenomyozisler için daha iyi tedavi imkanı sağlaması, sonrasında gelişecek karsinom veya hiperplazi riskinin düşük olması ve endometriyumun preoperatif hormonal hazırlığına ihtiyaç olmamasıdır. Dezavantajları: histeroskopik beceri istemesi ve uterin anatomiye daha fazla hakim olunması gerektiğidir. İstmik ya da kornual lezyonlarda perforasyon ve kanama riski fazla olduğu için koagülasyon rezeksiyona tercih edilmelidir (3).

2.b.2-Non-histeroskopik endometriyal ablasyon (NHEA):

Bilgisayar eşliğinde enerji veren bir sistemle endometriyumun kör olarak destrükte edilmesidir. Histeroskopik cerrahiden daha az teknik beceri gerektirir, daha hızlı ve daha az komplikasyonlu bir yöntemdir (3).

-Radyofrekans elektrocerrahi: Endometriyal ablasyonda radyofrekans enerjisi ilk kez 1937 de Badenhauer tarafından kullanılmıştır. Radyo dalgaları ile elektrocerrahi, keskin sınırlı, sabit ve endometriyal penetrasyonun kontrollü olduğu bir alanın elde edilebildiği bir yöntemdir (3).

-Lokal hipertermi: Termal balon ablasyon sistemi ilk kez 1994'de kullanılmaya başlanmıştır (Cavaterm™, Walleston Medical SA, Morges, Switzerland). DUK larda kanama miktarını anlamlı oranda azalttığı gözlenmiştir. Endometriyal kavitenin şeklini alan balon içinde, 92°C ye dek ısıtılan SF bulunur.

- 1) Cavaterm™,
- 2) ThermaChoice™,
- 3) MenoTreat™,
- 4) VestaBlate™ olmak üzere farklı formları mevcuttur.

Thermachoice balloon ablation system (Gynecare Division of Ethicon Inc., Somerville, N.J., USA) A.B.D.' nde yıllardan beri kullanılmaktadır. FDA onayı alan ilk NHEA yöntemidir.

-Kriyoterapi: DUK larda endometriumun dondurulması ilk kez 30 yıldan daha uzun süre önce rapor edilmiştir. -90°C nin altında ısı ile yaklaşık 1.5 mm derinliğe kadar inebilen 5.5 mm çaplı eliptik zonlar oluşturan proba sahip sistem yakın zamanda FDA onayı almıştır. Ancak yakın organ hasarlanmalarını önlemek için TA USG eşliğinde işlem yapılması en doğru olan yaklaşımdır (3).

-Mikrodalga: NHEA teknikleri arasında mikrodalga kullanımı ilk kez 1995' te rapor edilmiştir. Teknik ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.b.3-Diğer NHEA teknikleri:

- Düşük güçte Nd:YAG laser: Altı mm çaplı tripolar yapıda RİA benzeri prob eşliğinde uygulanır,
- Fotodinamik terapi (3),
- Kimyasal endometriyal ablasyon

2.c-Histerektomi:

DUK nedeniyle yapılan histerektomi oranı %4.5-40 arasındadır (61, 62). Major bir cerrahidir. Başarısı %100 dür. Fertilité isteği olmayan DUK larda yapılabilmektedir. %74 abdominal histerektomi, %24 vajinal histerektomi ve %2 LAVH yapılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2008 ile Şubat 2009 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları Polikliniđi' ne DUK ile gelen 17-45 yaş arası 70 kadın dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri; DUK olması, ek bir sistemik hastalığı olmaması, kanamaya yol açacak organik bir neden olmaması idi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onay formları imzalatıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı.

Hastaların jinekolojik öyküleri sorgulandıktan sonra genel fizik muayene ve pelvik muayeneleri yapıldı. Uterus, adneksler ve endometriyal kalınlık transvaginal USG ile aynı kişi tarafından değerlendirildi. Endometriyal kalınlık (EK) ölçümü uzun eksende en geniş ön-arka çap ölçülerek yapıldı. Yeterli östrojen etkisi olduğu düşünölen EK 5 mm' nin üzerinde olan hastalar değerlendirmeye alındı. Tüm hastalara endometriyal patolojileri ekarte etmek için Salin İnfüzyon Sonografi (SİS) yapıldı. Endometriyal biyopsi Pipelle kanül yardımı ile lokal anestezi gerekmeden yapıldı. Patolojik değerlendirme hastanemiz Patoloji laboratuvarında yapıldı. Patolojik incelemede endometriyal patoloji (hiperplazi, endometritis, endometriyal karsinom vb) saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan ayrıca hemogram, prolaktin, beta-hCG, AST, ALT, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid (TG), PT ve PTT için de kan alınarak sonuçlar kaydedildi (Tablo V).

Tablo V. Duphaston ve Crinone kullanan hastaların tedaviden önce bazı demografik ve laboratuvar parametrelerine ait veriler.

Özellik	Duphaston Ortalama ± SS	Crinone Ortalama ± SS	p değeri*
Yaş	32.51 (8.01)	34.65 (6.77)	0.23
VKİ	26.65 (4.16)	27.62 (3.82)	0.16
AST(U/L)	24.11 (8.79)	25.40 (10.87)	0.59
ALT(U/L)	42.94 (12.06)	42.25 (12.12)	0.81
Hb(g/dl)	12.77 (1.47)	12.49 (1.71)	0.46
PTT	12.99 (0.87)	13.10 (0.61)	0.55
APTT	28.38 (3.21)	29.11 (2.03)	0.26
Prolaktin (mlU/mL)	6.69 (5.81)	6.91 (4.53)	0.86

*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastalar oral progesteron (Grup 1) ve vajinal progesteron (Grup 2) verilen hastalar olarak iki gruba ayrıldı. 1. gruptaki 35 hastaya Duphaston (Didrogesteron) 10 mg tab. 2x1 ve 2. gruptaki 35 hastaya Crinone jel %8 lik (90 mg progesteron) 1x1 bir gün ara ile siklusun son 10 gününde kullanılmak üzere başlandı. Hastalara menstrüel düzensizlikleri ile ilgili ve tedavi sonrası memnuniyetin derecelendirildiği bir anket yapıldı. Ankette hastaların memnuniyetleri 0 ile 5 arasındaki rakamlarla değerlendirildi. 0: hiç memnun değil, 1: çok az memnun, 2: az memnun, 3: orta derecede memnun, 4: ilaçtan memnun, 5: çok memnun olarak kaydedildi. Başlangıçtaki ve 3. aydaki menstrüel siklus düzenleri sorgulandı. Hastaların 3 aylık tedavi sonundaki kan lipid düzeyleri ve VKİ' leri karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16 paket programı kullanıldı. Gruplar Paired Samples test ve Chi-Square testi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda fakültemiz Jinekoloji polikliniğine adet düzensizliği nedeniyle başvuran 70 hasta değerlendirildi. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Primer olarak ilaçların kan lipid parametreleri ve adet düzenine etkileri araştırıldı. Sekonder olarak ise hastaların memnuniyet dereceleri kıyaslandı. Grup 1' in yaş ortalaması 32.5 iken Grup 2' nin yaş ortalaması 34.6 idi. Grup1' in ortalama VKİ'i 26.6, Grup 2' nin ortalama VKİ' i 28.2 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Biyokimyasal parametreler ve lipid düzeyleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo V).

Çalışmamızın sonunda 3 aylık tedavi bitiminde her iki grubun kan TG, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir fark gözlemedik. Ancak oral tedavi grubunda LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir artış görülürken, vajinal tedavi grubunda ise kan lipidlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişme kaydedilmedi. Her iki grupta VKİ' inde istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlemlendi (Tablo VI ve Tablo VII).

Tablo VI. Duphaston kullanan grupta tedaviden önce ve 3 aylık tedavi sonunda vücut kitle indeksi ve lipid parametreleri.

Parametre	0. ay	Medyan	3. ay	Medyan	p*
	Ortalama ± SS		Ortalama ± SS		
Trigliserid	117.83 (62.14)	65.00	117.06 (64.91)	72.00	0.95
Kolesterol	167.66 (44.06)	117.00	168.97 (45.89)	130.50	0.77
HDL	38.91 (8.94)	26.50	39.43 (8.32)	42.00	0.75
LDL	104.31 (36.50)	53.50	116.06 (52.95)	76.50	0.03
VKI	26.65 (4.16)	26.33	26.89 (4.34)	27.03	0.04

*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Oral tedavi grubunda beş hastada meme ağrısı, altı hastada şişkinlik, iki hastada karın ağrısı ve bir hastada gerginlik şikayeti olduğu kaydedildi. Üç hastanın ilacı düzenli kullanmasına rağmen adetleri düzene girmedi. Vajinal tedavi grubunda ise üç hastada meme ağrısı, bir hastada şişkinlik, bir hastada kabızlık olduğu görüldü ve bir hastanın ise ilacını düzenli kullandığı halde adetinin düzene girmediği görüldü. Her iki gruptaki hastaların adet düzenleri kaydedildi (Tablo VIII-IX).

Tablo VII. Crinone kullanan grupta tedaviden önce ve 3 aylık tedavi sonunda vücut kitle indeksi ve lipid parametreleri.

Parametre	0. ay	Medyan	3. ay	Medyan	p*
	Ortalama \pm SS		Ortalama \pm SS		
Trigliserid	128.46 (73.26)	117.00	120.62 (67.54)	149.50	0.60
Kolesterol	166.97 (38.19)	177.00	173.43 (51.05)	150.50	0.49
HDL	41.17 (9.59)	49.50	40.89 (7.19)	36.00	0.87
LDL	100.86 (34.07)	92.50	114.40 (35.61)	116.00	0.06
VKİ	27.62 (3.82)	23.99	27.79 (3.88)	24.17	0.05

*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo VIII. Duphaston grubundaki hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonundaki adet düzenleri.

Grup 1 Hasta No:	Tedavi öncesi adet düzeni	Tedavi sonrası adet düzeni
1.	20-25 /10-15/ 5-6	30 /5-6/ 3
2.	40-60 /6-8/ 3-4	30 /6/ 2
3.	15-20 /7/ 3-4	28 /6-7/ 3
4.	15-20 /4/ 1	30 /4/ 1
5.	20 /7/ 4	30 /7/ 1-2
6.	40-60 /10/ 1	30 /8/ 1
7.	20-60 /1/ 1	30 /5/ 2
8.	20-40 /10/ 4	30 /7/ 3
9.	15-20 /7-15/ 3	28 /8/ 2
10.	20-40 /8/ 2	30 /6/ 2
11.	20-40 /10/ 2-3	30 /7/ 1
12.	15-45 /10-15/ 3	30 /5/ 2
13.	20 /2/ 1	29 /4/ 2
14.	15-30 /5/ 5-6	30 /5/ 3
15.	15-20 /7/ 3	25 /6/ 2
16.	15-25 /3/ 1-2	30 /3/ 2
17.	60-90 /3/ 1	60 /3/ 1
18.	4 aydır kanama	25 /6/ 2
19.	35-40 /5/ 1	30 /5/ 1-2
20.	15-25/10/1-2	20 /10/ 1-2
21.	60-90 /5/ 1	30 /5/ 1
22.	15-30 /5/ 1	30 /5/ 2
23.	20 /5-7/ 5-6	29 /5-7/ 3
24.	15-20 /5/ 1-2	30 /5/ 2
25.	3 aydır kanama	28 /7/ 2
26.	60-70 /6/ 2	30 /5/ 2
27.	Düzensiz aralıklarla kanama	28 /7/ 3
28.	60/ 3-4 /1	30 /4/ 2
29.	30 /2/ 1	30 /3-4/ 2-3
30.	90-120 /5/ 2	45 /5/ 2
31.	Düzensiz aralıklarla kanama	30 /5/ 2
32.	50-60 /5/ 3	30 /5/ 2
33.	90-120 /3/ 1	32 /3/ 2
34.	40-45 /5/ 1-4	28 /5/ 1
35.	40-60 /5-7/ 1-4	28 /5-6/ 1

Tablo IX. Crinone grubundaki hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonundaki adet düzenleri.

Grup 2 Hasta No:	Tedavi öncesi adet düzeni	Tedavi sonrası adet düzeni
1.	15-20 /7/ 2	27 /7/ 2
2.	Düzensiz aralıklı kanama	30 /6/ 2
3.	10-20 /3-7/ 2-3	27 /7/ 2
4.	60-90 /3-7/ 1-2	29 /6/ 2
5.	15-25 /7/ 3-4	29 /7/ 2
6	15-20 /7-10/ 4-5	30 /5/ 3
7.	10-12 /7/ 3	30 /7/ 3
8.	17-40 /7-10/ 2	28 /7/ 2
9.	15 /5-6/ 2-3	31 /3/ 2
10.	30 /10-15/ 4-5	28 /7/ 2
11.	30 /1/ 1	30 /3-4/ 2
12.	60-90 /3/ 1	60 /5/ 1
13.	15-30 /10-15/ 2	30 /7/ 2
14.	45-90 /7/ 2	30 /7/ 2
15.	60-90 /4/ 1	30 /4/ 2
16.	60-90 /5/ 1	30 /5/ 2
17.	15-30 /3-5/ 1	30 /5/ 2
18.	30 /15-20/ 4-5	30 /7/ 2
19.	15 /7/ 4	30 /7/ 2
20.	40-60 /2/ 1	32 /3/ 2
21.	28 /10/ 4-5	28 /6/ 2
22.	45-60 /4-5/ 2-3	30 /4-5/ 2-3
23.	12-15 /4/ 3	29 /4/ 2
24.	15-20 /8/ 4-5	30 /6/ 2
25.	60-90 /7/ 2	30 /5/ 2
26.	15-30 /5-6/ 3-4	28 /7/ 2
27.	90-180 /7/ 1	30 /7/ 1
28.	15-35 /7-12/ 4	30 /6/ 2
29.	90-120 /1/ 1	30 /3/ 1
30.	20-25 /1-2/ 1	27 /3-4/ 2
31.	19 /7/ 1	26 /6/ 2
32.	10-30 /10-15/ 3-4	30 /8/ 3
33.	35-45 /2-4/ 1-2	30 /6/ 3
34.	40-60 /2/ 1	30 /3/ 1
35.	20-35 /10-12/ 3	30 /7/ 2

Hastaların ilaç memnuniyetleri 0 ile 5 arasında derecelendirmeleri istendi. Oral preparat kullanan grupta ortalama memnuniyet skorlaması 4.28 puan iken, vajinal preparat grubunda 4.77 puan olarak saptandı. Ancak yapılan istatistiksel analizde iki ilaç arasında memnuniyet açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Her iki ilacın hastaların adetlerini düzenlemesindeki etkinliklerinin benzer olduğu görüldü (Tablo X).

Tablo X. Duphaston ve Crinone kullanan hastalarda elde edilen memnuniyet skorları.

Memnuniyet skalası*	Duphaston (n= 35)	Crinone (n= 35)
0	2	1
1	0	0
2	1	0
3	4	0
4	4	3
5	24	31
Mean	4.28	4.77

*0: hiç memnun değil, 1: çok az memnun, 2: az memnun, 3: orta derecede memnun, 4: ilaçtan memnun. 5: çok memnun.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

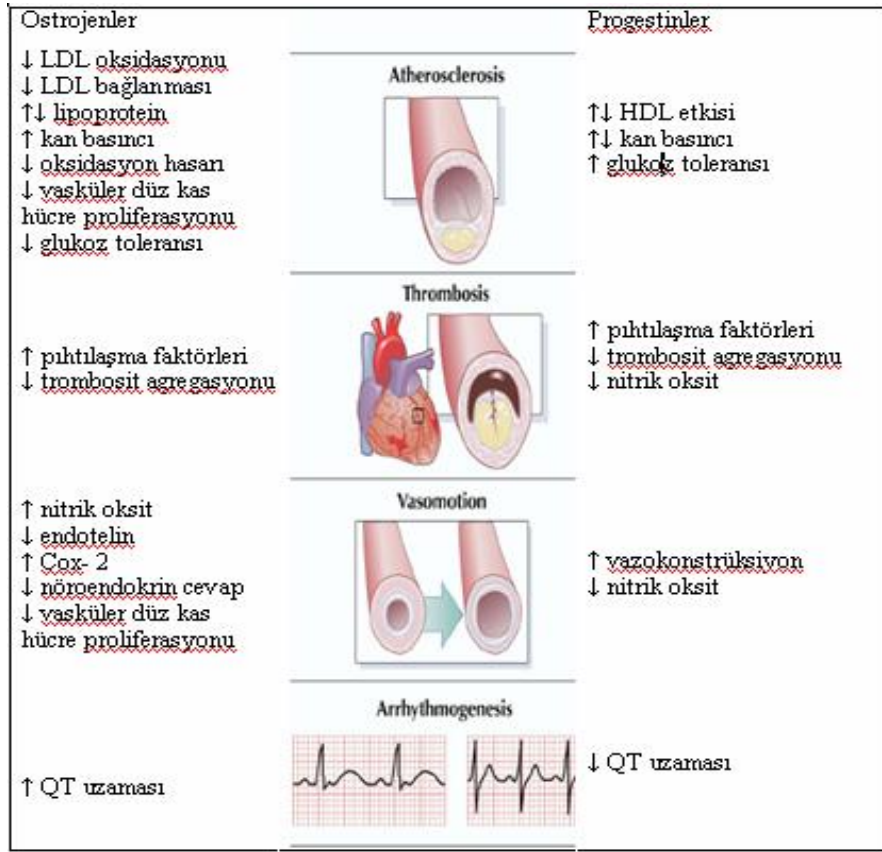
DUK kadınların sosyal hayatını olumsuz yönde etkileyen önemli bir klinik problemdir. DUK tedavisi medikal ve cerrahi olabilir. Cerrahi tedavilerden histerektomi fertilité isteği olmayan, medikal tedavilere yanıt alınamayan durumlarda tercih edilmektedir. Major cerrahiler arasındadır, postoperatif morbiditesi yüksektir. Alternatif olarak histeroskopik ve nonhisteroskopik endometriyal ablasyon yöntemleri uygulanabilmektedir. Yine fertilité isteği olmayan ve büyük bir cerrahi operasyon istemeyen hastalarda tercih edilecek bir yöntemdir (33).

Medikal tedaviler ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. OKS' ler, progestinler, traneksamik asit, mefenamik asit, danazol ve GnRH analogları en sık kullanılan medikal tedavilerdir (1). Medikal tedaviler DUK yönetiminde oldukça efektiftir, iyi tolere edilir ve sıklıkla kullanılır.

Progestinler çeşitli farmasötik şekillerde uzun süredir kullanımda olan preparatlardır. Tipik yan etkileri meme hassasiyeti, şişkinlik ve depresyondur. Bu etkiler ilaca devamı ve hastanın tedaviye uyumunu etkileyen önemli faktörlerdir. Bu preparatların vücut kitle indeksine etkileri çok net değildir. Rancho Bernardo prospektif kohort çalışmasında ve PEPI klinik çalışmasında progestinli veya progestinsiz hormon tedavisinin kilo artışına neden olmadığı kaydedilmiştir (92,93). Aslında PEPI çalışmasında hormon tedavisi alan grupta plasebo ile kıyaslandığında az miktarda kilo artışı olduğu belirtilmiştir. Biz çalışmamızda her iki grupta da hastaların VKİ' lerinde anlamlı bir artış saptadık.

Progesteronun karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine etkileri çok net değildir. Bu etkiler progesteronların yapılarına, dozlarına, uygulama yoluna ve süresine göre birbirinden farklılık gösterir.

Gonadal steroidlerin kan lipidlerine olan etkisi ise ilk kez 1952' de bildirilmiştir (84). Temel vücut lipidleri yağ asitleri, kolesterol, kolesterol esterleri, TG' ler ve fosfolipidlerdir (66). LDL kolesterol aterojenik etkidendir ve LDL artışı ile HDL azalması durumunda kardiyovasküler hastalık insidansı artmaktadır (85). Lipid ve karbonhidrat düzeylerindeki metabolik değişiklikler aterogenezisi indüklemektedir. LDL' ler oksidasyon ile oldukça toksik olan makromoleküllere dönüştürülürler. Bu makromoleküller ise makrofajlarca alınır ve aterogenezis başlar (6). LDL partiküllerinin oksidasyonu, ateroskleroz oluşumunda gerçekleşen belki de ilk basamaktır (Şekil 15) (101).



Şekil 15. Östrojen ve progesterinlerin aterosklerotik, trombotik, vasküler ve aritmojenik etkileri
Cox-2: siklooksijenaz-2 (101).

Östrojenler antioksidandır ve aynı zamanda dolaşımdaki tokoferol ve beta karoten gibi antioksidanların rejenerasyonunu sağlarlar. Hayvan deneylerinde antioksidanların ateroskleroz formasyonunu inhibe ettiği ve var olan lezyonları regrese ettiği gösterilmiştir. Trombositlerin peroksit formasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada östrojen + aralıklı MPA verilen kadınlarda, siklusun ikinci yarısındaki antioksidan etkinin, sadece östrojenin kullanıldığı ilk yarıdaki etkiden daha fazla olduğu belirtilmiştir (90). Bir başka çalışmada ise levonorgestrel, bir yılın sonunda östrojenin antioksidan etkisini azaltmamıştır (91).

Normalde yaş ile beraber HDL düzeyleri düşmekte ve total kolesterol, LDL ve TG düzeyleri yükselmektedir (68). Anjiyografik çalışmalar östrojen kullanan postmenopozal hastalarda, kullanmayanlara nazaran daha az vasküler oklüzyon olduğunu göstermektedir. Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine olan bu koruyucu etkilerinin %50 sinin lipid ve lipoprotein metabolizmasına etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (69). Yakın zamanda yapılan çalışmalar yüksek seviyedeki lipoprotein a [Lp(a)] düzeylerinin artmış kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (73).

Kardiyovasküler hastalık açısından erkeklerde total ve LDL kolesterol düzeyleri daha değerli iken, kadınlarda artmış TG ve Lp(a) düzeyleri ve azalmış HDL düzeyleri daha fazla değer taşımaktadır (72).

En son yayınlanan makalelerde östrojenlerin LDL reseptörlerinin Lp(a) uptake'ini artırabileceği veya karaciğerden Lp(a) üretimini azaltabileceği belirtilmiştir (7). Karşılanmamış östrojen tedavisi total serum kolesterol, LDL kolesterol ve Lp(a) düzeyini düşürürken, HDL kolesterol ki özellikle HDL 2 kolesterol düzeyini ve TG düzeyini artırır (64- 67).

Östrojenlerin lipidler üzerine olan etkileri uygulama yoluna bağlı olarak da değişebilmektedir. Transdermal yol ile uygulanan preparatlarda lipid metabolizması üzerine önemli bir etki izlenmemektedir (70).

Östrojenlerin aksine progesteronlar hepatik lipaz aktivitesini artırarak HDL kolesterol'ün yıkımını artırır (40, 82) ve östrojenlere zıt etkiler oluşturabilirler (67). Saf progestojenik etkisi olan progestinlerin lipidler üzerine etkileri çok belirgin değildir. Androjenik etkisi fazla olan 19 nortestosteron deriveleri östrojen antagonisti gibi etki ederek hepatik lipaz aktivitesini artırır, böylece HDL ve TG düzeyini düşürürler ve LDL'yi artırır. 17 hidrokspirogesteron deriveleri ise östrojenin olumlu etkilerini artırır (45, 70).

Diğer yandan androjenik özellikleri olmayan DGT gibi progesteronlar hepatik lipaz üzerine olan minimal etkileri nedeniyle, HDL düzeyini pek etkilemezler ya da bir miktar artırır (6, 64, 67). DGT uzun süre kullanımda bile, östrojenin lipid parametreleri üzerine olan yararlı etkilerini değiştirmemektedir (17, 69, 71). Progestajenler lipidlere olan etkilerine göre sıralandığında, en düşükten en yükseğe doğru sıralama; DGT, medrogeston, progesteron, siproteron, medroksiprogesteron, norgestrel ve noretisteron şeklindedir (68, 69).

Literatürde progesteronların lipidlere olan etkileriyle ilgili çalışmalar, genellikle hormon replasman tedavisinde östrojenlerle kombine kullanımlarıyla veya kontrasepsiyon amaçlı saf progestin kullanımıyla yapılanlardır. Kombine kullanımla ilgili çok sayıda makale olmasına rağmen, saf progesteronun metabolik etkilerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Progesteron preparatları, saf progestin içeren oral kontraseptifler, noretisteron enantat (NET EN), DMPA (depo medroksiprogesteron asetat), mirena RİA (Levonorgestrel), İmplanon (etonogestrel 68 mg), Norplant (levonorgestrel 36 mg), Jadelle (Norplant-2) ve Uniplant' dır. DMPA HDL düzeyini düşürüp, LDL düzeyini artırabilmektedir. Bir yayında DMPA'ın lipid metabolizmasını hafif derecede etkilediği, ancak istenmeyen aterosklerotik risklere neden olabileceği bildirilmiştir (16).

Saf progestin içeren oral kontraseptifler (Micronor, Ovrette) kontrasepsiyon amacıyla düşük dozlarda günlük alınan progestinlerdir. Noretindron veya Norgestrel içerirler. Türkiye’de bulunmamaktadır. Karbonhidrat ve lipid metabolizması ile, koagülasyon faktörlerine önemli bir etkileri yoktur (27).

Randomize bir çalışmada iki ayrı implant formu olan İmplanon ve Norplantın 2 yıl kullanımı sonrasında serum lipidleri kıyaslanmış, her iki grupta HDL kolesterol düzeylerinin hafifçe azaldığı görülmüş, ancak lipid düzeyleri açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir (22).

Beş yıl Norplant kullanımı sonrasında lipid düzeylerinin kıyaslandığı bir çalışmada ise 5 yıl sonunda HDL düzeyinin %28.9 azaldığı, TG ve LDL düzeylerinin ise değişmediği belirtilmiştir (28).

Jadelle (Norplant-2) her biri 2.5 mm genişlik, 4.3 cm boyunda 75 mg levonorgestrel içeren çubuk şeklinde implanttır. Bir çalışmada 2 yıllık izlem sonrasında Norplant-2 kullanıcılarında Apo A-I ve Apo B düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (73). Uzun dönem etkinlik ve yan etkileri Norplant ile benzer olarak tespit edilmiştir (87,100).

Uniplant (Surplant) levonorgestrelde daha az androjenik yan etkileri olan bir progestin olan nomegestrol asetat (55 mg.) içeren bir implanttır. Dört cm uzunluğundaki silikon kapsülden günde 100 mcg salınım olmaktadır. Bir yıl korunma sağlar. Uniplant kullanıcıları arasında 2 yıl takip ile yapılan bir çalışmada kan insülin, HbA_{1c}, LDL ve gama glutamil transferaz düzeyleri değişmeden kalmış, ancak total kolesterol düzeylerinde 3. ayda, HDL düzeylerinde ise 6. ayda bir azalma ve TG düzeylerinde 12. ayda bir artış gözlenmiştir (39). Ancak yapılan diğer çalışmalarda kaydedeğer bir fark izlenmemiştir (100).

Sonuç olarak hiçbir implant sisteminin lipid profili, karbonhidrat metabolizması, tiroid fonksiyonları, adrenal fonksiyonlar, karaciğer fonksiyonları veya pıhtılaşma sistemi üzerine önemli klinik etkisi bulunmamaktadır (95-100).

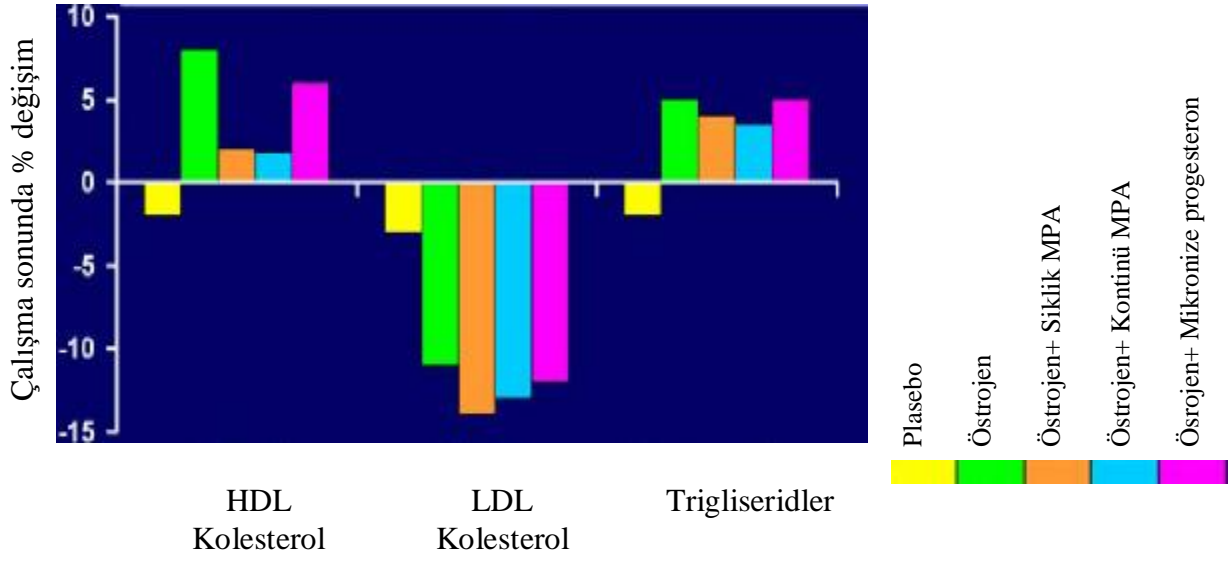
Bir derlemede, kontraseptif amaçlı kullanılan 150 mg depo MPA (12 hafta ara ile) ve 200 mg. Noretisteron enantat (NET EN) (8 hafta ara ile)’ in kan lipidlerine etkisi değerlendirilmiş ve HDL’ nin hafif derecede azaldığı, LDL’ nin minimal düzeyde arttığı bildirilmiştir (19).

Bir diğer çalışmada Noretisteron enantat (NET EN) enjeksiyonu ile kontrasepsiyon sağlanan 61 kadının 2-4.5 yıl izlemi sonrasında total kolesterol, TG, LDL ve VLDL kolesterol düzeylerinde değişme olmaz iken, HDL düzeylerinde anlamlı derecede azalma görülmüştür (63).

Depo-medroksiprogesteron asetatın lipoprotein profili üzerine etkisi net olmamakla birlikte HDL düzeylerini düşürdüğü ve total kolesterol ile LDL düzeylerini yükselttiği tespit edilmiştir (31, 35). DSÖ tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada enjeksiyondan haftalar sonra erken dönemde LDL düzeylerinin arttığı görülmüş, ancak yeterli destekleyici veri bulunmadığı belirtilmiştir (36). Depo-medroksiprogesteron asetat kullanan 157 kadını kapsayan bir çalışmada 36. ay sonunda serum TG düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, fakat 60. ay sonunda normal düzeylere döndüğü ifade edilmiştir. Total kolesterol düzeyleri ise 24, 36 ve 60. aylarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (86).

Mirena ile yapılan geniş katılımlı bir başka çalışmada TG ve non HDL kolesterol konsantrasyonunda olumlu etkiler oluşurken, HDL konsantrasyonlarının düştüğü gözlenmiştir. Hastaların sigara alışkanlığı, vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite durumlarının da dikkate alındığı bu çalışmada, uzun süreli kullanımda kan HDL konsantrasyonunda yükselme tespit edilmiştir. Ancak çalışmanın sonucunda kardiyovasküler hastalık riski açısından karşılaştırıldığında, Mirena kullanıcıları ile hormon kullanmayan hastalar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (62).

PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial) (randomize çift kör, plasebo kontrollü) çalışmasında 6875 postmenopozal kadın 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışmada plasebo grubunun yanısıra; karşılanmamış konjuge östrojen; aralıklı 10 mg/gün MPA+ östrojen; östrojen+devamlı MPA 2.5 mg/gün ve östrojen + aralıklı 200 mg/gün mikronize progesteron olmak üzere 4 çalışma grubu oluşturulmuş ve çalışma sonunda tüm tedavi gruplarında HDL' nin arttığı ve LDL' nin azaldığı gözlenmiştir (74). Yapılan bir diğer çalışmada DGT östrojenin lipid metabolizması üzerine olan faydalı etkisini değiştirmez iken, MPA östrojenin LDL' yi azaltıcı etkisini negatif etkilemiştir (75). Sonuçta östrojenin lipidler üzerine olan etkilerinin progesteronlarla kombine edildikleri takdirde değişmediği ortaya konulmuştur (76, 77) (Şekil 16).



Şekil 16. PEPI çalışmasında kadınlarda HRT' nin lipid profili üzerine etkileri (88).

Gökmen ve ark nın 6416 postmenopozal kadını kapsayan 7 yıllık prospektif çalışmalarında ise olgular altı ayrı gruba ayrılmış ve gruplara sırasıyla konjuge equine östrojen (CEE), transdermal östradiol (TDE), CEE + MPA, CEE + DGT, TDE + MPA, TDE + DGT verilmiş. Çalışma sonunda kombine ilaç kullananlarla saf östrojen kullananlarda lipid metabolizması açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (78).

Biz çalışmamızda, saf progesteron ile özellikleri birebir örtüşen, son zamanlarda yaygın DUK tedavisinde kullanılan, iki ayrı formdaki progestin preparatını değerlendirmeye aldık. Bular doğal progesterona oldukça benzerlik gösteren oral DGT ile vajinal progesteron jeldi. Oral ve parenteral verilen steroid hormonlar arasında yan etkiler açısından bazı farklılıklar vardır. Vajinal uygulanan progesteronlar **first pass uterin etkiden** dolayı, düşük serum seviyelerine rağmen, yeterli endometriyal etkileri olan preparatlardır. Ancak uzun dönemde endometriyal güvenlik ve metabolik etkiler ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Vajinal progesteronlar biyoyararlanımlarının yüksek ve serum konsantrasyonlarının daha az değişken olması, hepatik ilk geçiş etkisi ve şiddetli GİS yan etkilerinin bulunmaması ve hepatik yan etkilerinin daha az olması nedeniyle daha güvenilir ve tercih edilir durumdadırlar (79).

Çalışmamızda bu iki ayrı formdaki progestajenlerin lipid parametreleri üzerine etkilerini araştırdık. Tedavide ilaçların faydaları her iki grupta da benzer iken ilaç memnuniyeti yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Üç aylık tedavi sonunda

oral DGT' un sadece LDL seviyelerini yükseltici etkisi mevcutken diğer lipid parametreleri üzerine etkisi izlenmemiştir. Vajinal progestinin ise lipid düzeyleri üzerine etkisi olmamıştır.

Lipid metabolizmasındaki değişikliklerin özellikle kardiyovasküler açıdan risk faktörü oluşturabilmesi için uzun süreli olması gerektiği düşünülürse, çalışmamızın süresinin 3 ayla sınırlı olması çalışmanın kısıtlayıcı yönünü oluşturmaktadır. Bununla birlikte vajinal uygulamanın diğer avantajlarına ek olarak -en azından kısa dönemde- lipid parametrelerini olumsuz etkilememesi, oral progestinlere göre daha yaygın kullanımları için bir gerekçe oluşturabilir. Ancak bu konuda daha kesin bir görüş bildirmek için farklı progestajen formlarının karşılaştırıldığı daha uzun süreli ve daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007;10(3):183-94.
- 2- Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Guzinski GM, Stolley PD. Effectiveness of hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2000;95(3):319-26.
- 3- Munro MG. Dysfunctional uterine bleeding: advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001;13(5):475-89.
- 4- Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(3):766-9.
- 5- Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, *Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility*, 7th Edition, Sf; 547.
- 6- Seeger H, Mueck AO. Effects of dydrogesterone on the vascular system. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(1):2-8.
- 7- Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(2):124-31.
- 8- van der Mooren MJ, Demacker PN, Thomas CM, Rolland R. Beneficial effects on serum lipoproteins by 17 beta-oestradiol-dydrogesterone therapy in postmenopausal women; a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;47(2):153-60.
- 9-Beksaç S, Hassa H, Ayhan A; Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji, Medical Network 2006; Cilt I; Sf; 81.
- 10- Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril*. 1999;72(3):389-97.
- 11- Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, *Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility*, 7th Edition, Sf; 27-39.
- 12- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Beşinci baskı, 1990, Cilt 3, s. 2659 – 2681.
- 13- Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001016.
- 14- Bryan S, Abnormal vaginal bleeding. *Emerg Med (Fremantle)*.2003;15(3): 215-8.
- 15- Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*. 2006;12(2):169-78.
- 16- Haider Z, D'Souza R. Noncontraceptive benefits and risks of contraception *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(2):249-62.

- 17- Hellgren M, Conard J, Norris L, Kluft C. Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimegestone or dydrogesterone. *Maturitas*. 2009;62(3):287-93.
- 18- Penzias AS; Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77(2):318-23.
- 19- Bhathena RK. The long-acting progestogen-only contraceptive injections: an update *BJOG* 2001;108(1):3-8.
- 20- Fazio SB, Ship AN. Abnormal uterine bleeding. *South Med J* 2007;100(4):376-82.
- 21- Grow DR. Metabolism of endogenous and exogenous reproductive hormones. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29(3):425-36.
- 22- Biswas A, Viegas OA, Roy AC; Effect of Implanon and Norplant subdermal contraceptive implants on serum lipids a randomized comparative study. *Contraception* 2003;68:189–193.
- 23- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine Regulation of Menstruation. *Endocrine Reviews* 27(1):17–46.
- 24- Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I, Shalev J, Orvieto R, Ben-Rafael Z. Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. *Steroids*. 2000;65(10-11):645-9.
- 25- Sowter MC. New surgical treatments for menorrhagia. *Lancet*. 2003;26;361 (9367):1456-8.
- 26- Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2): CD003855.
- 27- Ball MJ, Ashwell E, Gillmer MD. Progestagen-only oral contraceptives: comparison of the metabolic effects of levonorgestrel and norethisterone. *Contraception*. 1991;44(3):223-33.
- 28- Araujo FF, de Lima GR, Guazzelli CA, Barbieri M, Vigorito NM, Lindsey PC, Baracat EC. Long-term evaluation of lipid profile and oral glucose tolerance test in Norplant users. *Contraception*. 2006;73(4):361-3.
- 29- Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med*. 2001;19(4):355-63.
- 30- Stewart CJ, Campbell-Brown M, Critchley HO, Farquharson MA. Endometrial apoptosis in patients with dysfunctional uterine bleeding. *Histopathology*. 1999;34(2):99-105.
- 31- Garza-Flores J, De la Cruz DL, Valles de Bourges V, Sanchez-Nuncio R, Martinez M, Fuziwara JL, Pérez-Palacios G. Long-term effects of depot-medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism. *Contraception*. 1991; 44(1):61-71.
- 32- Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf*. 2004;27(2):75-90.

- 33- Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi, 2006; s.1534.
- 34- Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol, a regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(5):134-9.
- 35- Enk L, Landgren BM, Lindberg UB, Silverstolpe G, Crona N. A prospective, one-year study on the effects of two long acting injectable contraceptives (depot-medroxyprogesterone acetate and norethisterone enanthate) on serum and lipoprotein lipids. *Horm Metab Res.* 1992;24(2):85-9.
- 36- Kongsayreepong R, Chutivongse S, George P, Joyce S, McCone JM, Garza-Flores J, Valles de Bourges V, de La Cruz DL, Perez-Palacios G, Rosseneu M, et al. A multicentre comparative study of serum lipids and apolipoproteins in long-term users of DMPA and a control group of IUD users. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception.* 1993;47(2):177-91.
- 37- Ziegler D, Fanchin R. Progesterone and progestins: applications in gynecology. *Steroids;* 2000;65:671–679.
- 38- Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate Pharmacodynamic properties and therapeutic applications. *Contraception.* 2009;79(4):272-81.
- 39- Barbosa I, Coutinho E, Athayde C, Ladipo O, Olsson SE, Ulmsten U. The effects of norgestrel acetate subdermal implant (Uniplant) on carbohydrate metabolism, serum lipoproteins and on hepatic function in women. *Contraception.* 1995;52(2):111-4.
- 40- Coelingh Bennink HJ, Boerrigter PJ. Use of dydrogesterone as a progestogen for oral contraception. *Steroids.* 2003;68(10-13):927-9.
- 41- Barbosa I, Olsson SE, Odland V, Goncalves T, Coutinho E. Ovarian function after seven years use of a levonorgestrel intrauterine device; *Adv Contracept.* 1995;11(2):85-95.
- 42- das Neves J, Bahia MF. Gels as vaginal drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2006;318(2):1-14.
- 43- Ramsey PS, Ogburn PL, Harris DY, Heise RH, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of the dinoprostone gel for cervical ripening/labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):843-6.

- 44- Cicinelli E, Nahoul K, Sabatelli S, Petruzzi D, Lapenna M, Scorcio P, Schönauer LM. Administration of unmodified progesterone by nasal spray in fertile women. *Gynecol Endocrinol*. 1995;9(4):289-93.
- 45- Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol*. 2000;95(3):403-6.
- 46- Penzias AS, Alper MM. Luteal support with vaginal micronized progesterone gel in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2003;6(3):287-95.
- 47- Levine H, Watson N. Comparison of the pharmacokinetics of Crinone [®] administered vaginally versus Prometrium administered orally in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2000(73);516-521.
- 48- Geber S, Moreira AC, de Paula SO, Sampaio M. Comparison between two forms of vaginally administered progesterone for luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(2):155-8.
- 49- Irvine GA, Cameron IT. Medical management of dysfunctional uterine bleeding *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1999;13(2):189-202.
- 50- Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid A double-blind trial *Br Med J*. 1970;4(5729):214-6.
- 51- Preston JT, Cameron IT; Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(5):401-6.
- 52- Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ*. 1996;313(7057):579-82
- 53- Andersch B, Milsom I, Rybo G. An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988;67(7):645-8.
- 54- Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost*. 1993;70(2):238-40.
- 55- Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD001017.
- 56- Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000400.

- 57- Sivin I, Alvarez F, Mishell DR Jr, Darney P, Wan L, Brache V, Lacarra M, Klaisle C, Stern J. Contraception with two levonorgestrel rod implants. A 5-year study in the United States and Dominican Republic. *Contraception*. 1998;58(5):275-82.
- 58- Garry R, Shelley-Jones D, Mooney P, Phillips G. Six hundred endometrial laser ablations. *Obstet Gynecol*. 1995;85(1):24-9.
- 59- Everett R B. Five-year review of endometrial ablation with the SideFire laser fiber. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1999;6(1):65-9.
- 60- DeCherney A, Polan M L. Hysteroscopic management of intrauterine lesions and intractable uterine bleeding. *Obstet Gynecol*. 1983;61(3):392-7.
- 61- Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB. Hysterectomy in the United States, 1988-1990. *Obstet Gynecol*. 1994;83(4):549-55.
- 62- Graff-Iversen S, Tonstad S. Use of progestogen-only contraceptives/ medications and lipid parameters in women age 40 to 42 years: results of a population-based cross-sectional Norwegian Survey. Graff-Iversen S, Tonstad S. Use of progestogen-only contraceptives/ medications and lipid parameters in women age 40 to 42 years: results of a population-based cross-sectional Norwegian Survey. *Contraception*. 2002;66(1):7-13.
- 63- Fotherby K, Trayner I, Howard G, Hamawi A, Elder MG. Effect of injectable norethisterone oenanthate (Norigest) on blood lipid levels. *Contraception*. 1982;25(4):435-46.
- 64- Kwok S, Charlton-Menys V, Pemberton P, McElduff P, Durrington PN. Effects of dydrogesterone and norethisterone, in combination with oestradiol, on lipoproteins and inflammatory markers in postmenopausal women. *Maturitas*. 2006;53(4):439-46.
- 65- Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, Kuttann F, Lignières B, Verhaeghe J, Foidart JM, Caufriez A, Genazzani AR. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits; *Maturitas*. 2005;52(1):1-10.
- 66- Godsland IF. Biology: risk factor modification by OCS and HRT lipids and lipoproteins *Maturitas*. 2004;47(4):299-303.
- 67- van der Mooren MJ, Demacker PN, Thomas C M, Borm G F , Rolland R. A 2-year study on the beneficial effects of 17 beta-oestradiol-dydrogesterone therapy on serum lipoproteins and Lp(a) in postmenopausal women: no additional unfavourable effects of dydrogesterone *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993;52(2):117-23.
- 68- Nerbrand C, Lidfeldt J, Nyberg P, Scherstén B, Samsioe G. Serum lipids and lipoproteins in relation to endogenous and exogenous female sex steroids and age. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Maturitas*. 2004;48(2):161-9.

- 69- Schram JH, Boerrigter PJ, The TY. Influence of two hormone replacement therapy regimens, oral oestradiol valerate and cyproterone acetate versus transdermal oestradiol and oral dydrogesterone, on lipid metabolism: *Maturitas*. 1995;22(2):121-30.
- 70- Yoo JW, Lee CH. Drug delivery systems for hormone therapy. *J Control Release*. 2006;112(1):1-14.
- 71- Manassiev NA, Godsland IF, Crook D, Proudler AJ, Whitehead MI, Stevenson JC. Effect of postmenopausal oestradiol and dydrogesterone therapy on lipoproteins and insulin sensitivity, secretion and elimination in hysterectomised women. *Maturitas*. 2002;42(3):233-42.
- 72- Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. Metabolic and vascular effect of progestins in post-menopausal women implications for cardioprotection. *Maturitas* 2003;46:17–29.
- 73- Rabe T, Thuro HC, Goebel K, Borchardt C, Grunwald K, Runnebaum B. Lipid metabolism in Norplant-2 users-a two-year follow-up study Total cholesterol, triglycerides, lipoproteins and apolipoproteins. *Contraception*. 1992;45(1):21-37.
- 74- Cieraad D, Conradt C, Jesinger D, Bakowski M. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274(2):74-80.
- 75- Nieto JJ, Cogswell D, Jesinger D, Hardiman P. Lipid Effects of Hormone Replacement Therapy With Sequential Transdermal 17-Beta–Estradiol and Oral Dydrogesterone. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):111-4.
- 76- Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism *Fertil Steril*. 2001;76(1):13-24.
- 77- Bhatena RK, Ganatra AM, Pinto R, Anklesaria BS. Non-oral HRT and lipoprotein metabolism. Which progestin dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate?. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;69(2):177-80.
- 78- Gokmen O, Yapar Eyi EG. Hormone replacement therapy and lipid–lipoprotein concentrations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;85(1):31-41.
- 79- Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes:a comparative study. *Fertil Steril*. 1994;62(3):485-90.
- 80- Turfanda A, Turfanda T. Menopoz ve Güncel Tedavi Prensipleri. 2008, Sf 68.

- 81- Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, Giacomucci E, Polli V, Bolelli G, Franceschetti F. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod.* 1997;12(5):1073-9.
- 82- Bolaji II, Grimes H, Mortimer G, Tallon DF, Fottrell PF, O'Dwyer EM. Low-dose progesterone therapy in oestrogenised postmenopausal women: effects on plasma lipids, lipoproteins and liver function parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;48(1):61-8.
- 83- Kimzey LM, Gumowski J, Merriam GR. Absorbtion of micronized progesterone from a nonliquefying vaginal cream. *Fertil Steril.* 1991;56(5):995-6.
- 84- Barr DP, Russ EM, Eder HA. Influence of estrogens on lipoproteins in atherosclerosis. *Trans Assoc Am Physicians.* 1952;65:102-13.
- 85- Gelfand M, Fugere P, Bissonnette F. Cardiovascular risk factors during sequentially combined 17 beta oestradiol and dydrogesterone (Femoston); results from a one-year study in postmenopausal women. *Maturitas.* 1997;26(2):125-32.
- 86- Liew DF, Ng CS, Yong YM, Ratnam SS. Long-term effects of Depo-Provera on carbohydrate and lipid metabolism. *Contraception.* 1985;31(1):51-64.
- 87- Sivin I, Stern J, Diaz S, Pavéz M, Alvarez F, Brache V, Mishell DR Jr, Lacarra M, McCarthy T, Holma P, et al. Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant capsules, Norplant II rods, or levonorgestrel-releasing or copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1208-13.
- 88- Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. *Menopause.* 2002;9(1):6-15.
- 89- Cicinelli E, de Ziegler D. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional 'portal system' flowing from the vagina to the uterus. *Hum Reprod Update.* 1999;5(4):365-72.
- 90- Tranquilli AL, Mazzanti L, Cugini AM, Cester N, Garzetti GG, Romanini C. Transdermal estradiol and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy are both antioxidants. *Gynecol Endocrinol.* 1995;9(2):137-41.
- 91- Andersson K, Stadberg E, Mattsson LA, Rybo G, Samsioe G. Intrauterine or oral administration of levonorgestrel in combination with estradiol to perimenopausal women: effects on lipid metabolism during 12 months of treatment. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996;41(5):476-83.
- 92- Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women. *JAMA.* 1996;275(1):46-9.

- 93- Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, Greendale GA. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1549, 1997.
- 95- Egberg N, van Beek A, Gunnervik C, Hulkko S, Hirvonen E, Larsson-Cohn U, Bennink HC. Effects on the hemostatic system and liver function in relation to Implanon and Norplant A prospective randomized clinical trial. *Contraception* 1998;58(2):93-8.
- 96- Mascarenhas L, van Beek A, Bennink HC, Newton J. Twenty-four month comparison of apolipoproteins A-1, A-II and B in contraceptive implant users (Norplant and Implanon) in Birmingham, United Kingdom. *Contraception*. 1998;58(4):215-9.
- 97- Biswas A, Viegas OA, Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Effect of Implanon use on selected parameters of thyroid and adrenal function, *Contraception*. 2000;62(5):247-51.
- 98- Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception*. 2001;63(3):137-41.
- 99- Biswas A, Viegas OA, Roy AC. Effect of Implanon and Norplant subdermal contraceptive implants on serum lipids a randomized comparative study. *Contraception*. 2003;68(3):189-93.
- 100- Dorflinger L. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception*. 2002;65(1):47-62.
- 101- Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):221-31.
- 102- Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, *Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility*, 7th Edition, Sf; 403.
- 103- Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, *Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility*, 7th Edition, Sf; 30.
- 104- Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, *Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility*, 7th Edition, Sf; 649.
- 105- Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, *Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility*, 7th Edition, Sf; 98-108.
- 106- Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, *Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility*, 7th Edition, Sf; 178.
- 107- Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, *Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility*, 7th Edition, Sf; 194.

108- Fothergill DJ, Brown VA, Hill AS; Histological sampling of the endometrium-a comparison between formal curettage and the Pipelle sampler Br J Obstet Gynaecol 1992;99(9):779-80.

109- Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility, 7th Edition, Sf; 557.

110- Beksaç S, Hassa H, Ayhan A; Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji, Medical Network 2006; Cilt I; Sf; 66-72.

111- Beksaç S, Hassa H, Ayhan A; Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji, Medical Network 2006; Cilt I; Sf; 575-582.