



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**HİSTEROSKOPİK POLİPEKTOMİ SONRASI LNG-RİS
KULLANIMININ ENDOMETRİAL POLİP NÜKSÜ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Bengisu ÇAKIR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**HİSTEROSKOPIK POLİPEKTOMİ SONRASI LNG-RİS
KULLANIMININ ENDOMETRİAL POLİP NÜKSÜ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Bengisu ÇAKIR

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN**

UZMANLIK TEZİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi almış olduğum Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesinde bizlere her zaman daha iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlamak için çaba gösteren, bilgi ve tecrübeleri ile bizlere değerli katkılar sağlayan hastanemiz başhekimimiz; Sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e;

Tüm asistanlık hayatım boyunca gerek hasta başında, gerek tez sürecinde her zaman bilgi ve birikimlerini paylaşan, tecrübeleri ile yolumu aydınlatan, bizlere her an hem değerli bir hoca hem de kıymetli bir abi olarak yaklaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN'e;

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde başlayıp Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde devam eden uzmanlık eğitimim boyunca bolca tecrübe ve güzel anılar biriktirdiğim, çalışma fırsatı bulduğum tüm saygıdeğer hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma, çok sevgili asistan hekim arkadaşlarıma ve özveri ile çalışan tüm sağlık çalışanlarına;

Desteklerini her zaman hissettiren, tecrübeleri ile her daim yol gösteren kıymetli hocam Prof. Dr. Kuntay KOKANALI ve abilerim Doç. Dr. Batuhan TURGAY, Op. Dr. Mehmet ÜNSAL, Op. Dr. Okan AYTEKİN, Op. Dr. İbrahim HALİLZADE, Op. Dr. Refaettin ŞAHİN, Op. Dr. Burak ELMAS'a;

Dört yıl boyunca omuz omuza çalıştığım, asistanlık hayatımın en zorlayıcı zamanlarında bile devam etme gücünü bana veren, kıymetli dostlarım Dr. Alperen ALAYBEYOĞLU, Dr. Dilşad GÖKTAŞ, Dr. Sefa Kaya NAYCI, Dr. Uğurcan ZORLU, Dr. Koray KODAL, Dr. Mehmet Kağan PAKDİL, Dr. Mustafa EYOL'a ve onlarsız olmazdı dediğim can arkadaşlarım Dr. Cavide ALİ ALGAN, Dr. Ecem Dilan DUMAN, Dr. Gülin ÖZUYAR ŞİMŞEK, Dr. Işıl KARADAĞ, Dr. Feride ÖÇBA ve Dr. Durmuş TEKEMEN'e;

Doktorluk hayatımın daha öğrencilik yıllarımdan bu yana tüm sevgi ve dostluktan öte kardeşlikleri ile yanımda olan Dr. Tuvana Türkay TÜDEŞ, Dr. Alara AKDENİZ, Dr. Selin ASLAN BAYHAN, Dr. Murat POTAS, Dr. Öner Deniz

ASLAN'a; biricik dostlarım Zeynep BİRBİL AKSU, Nur MUTLU, Bürge OKYAY, Mert ÖZDEMİR'e;

Meslektaş olmaktan her zaman gurur duyduğum, dik duruşu ve sonsuz sevgisi ile bana her daim güç veren canım annem Op. Dr. Filiz ÇAKIR'a, hayata dair her zaman bana sorgulamayı ve düşünmeyi öğreten canım babam Uzm. Dr. Tahir ÇAKIR'a, uzakta olsa da desteğini, kardeşliğini bana her an yanı başımda hissettiren canım ablam Cansu ÇAKIR'a, canımın parçası en büyük destekçim canım anneannem Nihal YILMAZ'a;

Her zaman hayatımdaki en değerli şansım olduğunu gösteren, hayatıma yerleri çok kıymetli olan ikinci ailemi katan, desteği ile hep orada olan ve sevgisini her an hissettiren, çok sevgili hayat arkadaşım Kubilay Serhat ELÜSTÜ'ne

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Bengisu ÇAKIR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANORMAL UTERİN KANAMA (AUK)	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Akut ve Kronik AUK.....	5
2.1.3. FIGO-AUK Sistem 1: Normal ve Anormal Uterin Kanamaların İsmlendirilmesi	5
2.1.4. FIGO-AUK Sistem 2: PALM-COEIN Klasifikasyonu	9
2.1.5. Epidemiyoloji.....	10
2.1.6. Patofizyoloji	10
2.1.7. Tanı	12
2.2. ENDOMETRİAL POLİPLER (EP).....	13
2.2.1. Tanım	13
2.2.2. Histopatoloji.....	14
2.2.3. Epidemiyoloji.....	16
2.2.4. Risk Faktörleri.....	16
2.2.5. Patogenez	17

2.2.6. Klinik Bulgular	19
2.2.7. Tanı	20
2.2.7.1. Görüntüleme yöntemleri	20
2.2.7.2. Endometrial örnekleme	24
2.2.8. Tedavi ve Yaklaşım	25
2.3. LEVONORGESTREL SALINIMLI RAHİM İÇİ SİSTEM (LNG-RİS)	28
2.3.1. Farmakokinetik	30
2.3.2. Etki Mekanizması	31
2.3.3. Kontraseptif Etki	32
2.3.4. Kontrasepsiyon Dışı Etki	33
2.3.5. Mirena® Uygulaması	33
2.3.6. Yan Etki ve Komplikasyonlar	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. YÖNTEM	37
3.2. HASTA SEÇİMİ	37
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	38
3.4. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	40
3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER	72
EK-1. ETİK KURUL ONAYI	72
9. ÖZGEÇMİŞ	76

KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
AUK	: Anormal Uterin Kanama
Bcl-2	: B-cell lymphopma gene-2
BT	: Bilgisayarlı tomografi
COX-2	: Siklooksijenaz-2 enzimi
DUK	: Disfonksiyonel Uterin Kanama
EP	: Endometrial polip
ER	: Östrojen reseptörü
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
GnRH	: Gonadotropin salgılayıcı hormon
H/S	: Histeroskopi
HMB	: Heavy Menstrual Bleeding (ağır menstrüel kanama)
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HSG	: Histerosalpingografi
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
IMB	: Intermenstrual Bleeding (intermenstrüel kanama)
IUI	: İntrauterin inseminasyon
KOK	: Kombine oral kontraseptif
LNG	: Levonorgestrel
LNG-RİS	: Levonorgestrel salınımlı rahim içi sistem

MET	: Mirena Extension Trial
MMP	: Matriks metalloproteinaz enzimi
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	: Pictorial blood loss assessment chart
PG	: Prostaglandin
PİH	: Pelvik inflamatuvar hastalık
PR	: Progesteron reseptörü
RIA	: Rahim içi araç
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
SİS	: Salin infüzyon sonografisi
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
TGF-β1	: Transforme edici büyüme faktörü-beta 1
TV-USG	: Transvajinal ultrason
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. FIGO Sistemlerinin Gelişimi.....	4
Şekil 2. Görsel kan kaybı çizelgesi-Pictorial blood loss assessment chart (PBAC)....	7
Şekil 3. FIGO-AUK Sistem 2: PALM-COEIN Klasifikasyonu	9
Şekil 4. Progesteron dominansı ve çekilmesi	11
Şekil 5. Menstrüel bozulma ve onarım sırasındaki endometrial süreçler	12
Şekil 6. Endometrial polip histolojik görüntüsü	15
Şekil 7. Transvajinal ultrasonografi ile transvers kesitte EP görüntüsü	21
Şekil 8. Transvajinal ultrasonografi ile EP’de kistik alanlar	21
Şekil 9. Salin infüzyon sonografisi	22
Şekil 10. Salin infüzyon sonografi ile EP görüntüsü	22
Şekil 11. Histeroskopi ile EP görüntüsü	23
Şekil 12. Histerosalpingografi ile EP görüntüsü.....	24
Şekil 13. Levonorgestrel salınlı rahim içi sistem	29
Şekil 14. LNG-RİS’ten levonorgestrel salınımı.....	30
Şekil 15. Mirena® uygulaması (7 aşamalı)	35
Şekil 16. Çalışma şeması	41
Şekil 17. Probe küretaj ve histeroskopi grupları arasında nüks sayısının karşılaştırılması.	45
Şekil 18. Mirena grubu ve kontrol grubunda hemoglobin (gr/dl) ve hematokrit (%) geliş ve takip ile değişimleri	47
Şekil 19. Polip boyutu grupları arasında nüks sayısının karşılaştırılması	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. FIGO-AUK Sistem 1: AUK Semptomlarının Adlandırılması ve Tanımlar.....	5
Tablo 2. FIGO-AUK Sistem 1 açıklaması	6
Tablo 3. PBAC Skorlama Sistemi.....	8
Tablo 4. Hastaların yaş, doğum ve antropometrik özellikleri.....	42
Tablo 5. Başvuru ve polipektomi sonrası TV-USG bulguları.....	43
Tablo 6. Gruplar arasında polipektomi sonrası TV-USG sonuçları.....	44
Tablo 7. Salin infüzyon sonografi ve ofis H/S uygulanan hastalar ve sonuçları	44
Tablo 8. Gruplar arasında polipektomi sonrası ofis H/S sonuçları	44
Tablo 9. Probe küretaj ve histeroskopi grupları arasında nüks sayısının karşılaştırılması.....	45
Tablo 10. Hastaların başvuru, polipektomi sonrası 12-15. ay, 15-18. ay ve 12-18. ay ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri	46
Tablo 11. Mirena grubu ve kontrol grubunda hemoglobin ve hematokrit başvuru ve polipektomi sonrası takip ile değişimleri	46
Tablo 12. Hastaların başvuru ve polipektomi sonrası şikayetlerinin tablosu.....	48
Tablo 13. Polipektomi sonrası Mirena grubu ve kontrol grubunda takiplerdeki şikayetlerin incelenmesi.....	49
Tablo 14. Çalışmaya alınan hastaların hayatları boyunca geçirdikleri EP nüks sayıları.....	49
Tablo 15. Polip boyutu grupları arasında nüks sayısının karşılaştırılması.....	50
Tablo 16. Endometrial poliplerin diyagnostik modaliteleri	53

ÖZET

Amaç: EP, reproduktif dönemde kadınlarda yaygın görülen ve sıklıkla kanamaya neden olan, yüksek rekürrense sahip bir jinekolojik patolojidir. Çalışmamızın amacı polipektomi sonrasında güvenilir, uzun süreli kullanımı olan, etkili bir kontraseptif yöntem olan Mirena kullanımının endometriyal polip (EP) rekürrensine olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasındaki endometrial polipektomi yapılan 138 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Polipektomi sonrası tedavi almamış 100 hasta kontrol grubu, polipektomi sonrası 1 aylık takiplerinde Mirena uygulanan 38 hasta Mirena grubu olarak belirlendi. Hastaların polipektomi sonrası 12-18 aylık takipleri incelendi. Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), polipektomi öncesi ve sonrasındaki başvuru nedenleri, muayene bulguları, menstrüel durumları, varsa anormal uterin kanama (AUK) şikayetleri, hemoglobinin (Hb) ve hematokrit (Hct) değerleri, görüntüleme raporları (yapıldıysa ultrason, SİS, ofis ve operatif H/S), izlendiyse polip sayı ve boyutları, patoloji raporları incelendi. Görülen rekürrens oranları gruplara göre değerlendirildi.

Bulgular: EP izlenen hastaların yaklaşık %92'sinin AUK şikayetinin olduğu görüldü. Polipektomi öncesi Mirena grubu ve kontrol grubu arasında AUK şikayetleri arasında anlamlı fark yoktu. Operasyon sonrası hastaların büyük çoğunluğunda (%73,9) AUK şikayetinin ortadan kalktığı izlendi. Ancak Mirena grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında polipektomi sonrası semptomatik olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,586$). EP tanısı sürecinde en çok transvajinal ultrason (TV-USG) yapıldığı ve en çok (%58,7) ultrasonda hiperekojen odak izlendiği görüldü. Tanıda histeroskopik yöntemlerin yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu ve salin infüzyon sonografisinin (SİS) sınırlı sayıda yapıldığı görüldü. Polipektomi sonrası 12-18. aylık takiplerde Hb ve Hct değerlerindeki değişim incelendiğinde Mirena grubunda, kontrol grubuna göre fark daha yüksek bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). Polip boyutunun hastaların %39,9'unda 1 cm altı, %41,3'ünde 1 cm ve üstü olduğu görüldü. %18,8 hastada ise multiple polip izlendi. Polip boyutu 1 cm ve üstünde izlendiği hastalarda

rekürrens anlamlı yüksek bulundu ($p=0,705$). Rekürrens oranı %23,2 olarak izlendi ve ortalama 1,3 yılda geliştiği görüldü. Rekürrens oranlarında polipektomi ile ofis H/S arasında anlamlı fark izlenmedi. Kontrol grubundaki 100 hastadan 20 (%20) hastada ve Mirena grubunda ise 38 hastadan 1 (%2,6) hastada EP nüksü izlenmiş olup polipektomi sonrası Mirena kullanan hastalarda EP rekürrensi anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Ayrıca Mirena grubundan 4 hastada önceki takiplerde rekürrens öyküsü mevcut olup Mirena kullanımı sonrası rekürrens izlenmedi.

Sonuç: Mirena güvenilir, etkin, uzun süreli ve geri dönüşümlü bir kontraseptif yöntemdir. Polipektomi sonrası Mirena uygulaması EP rekürrensini azaltabileceği, Hb ve Hct seviyesini arttırabileceği görülmüştür. Bu kullanım için geniş çaplı, prospektif çalışmalara olan ihtiyaç aşikardır. Bu ve bunun gibi çalışmalar ile gelecekte EP rekürrensine yönelik Mirena kullanımının yaygınlaşacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: AUK, endometrial polip, LNG-RİS, mirena, endometrial polip rekürrensi, polipektomi

ABSTRACT

Objective: EP is a highly recurrent gynecological pathology that is common in women in the reproductive period and often causes bleeding. The aim of our study is to investigate the effect of Mirena, which is a reliable, long-term and effective contraceptive method, on the recurrence of endometrial polyp (EP) after polypectomy.

Materials and Methods: In our study, 138 patients who underwent endometrial polypectomy between January 2020 and June 2021 in Ankara Bilkent City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic were included in the study retrospectively. 100 patients who did not receive treatment after polypectomy were determined as the control group, and 38 patients who had placed Mirena in their 1-month follow-up after polypectomy were determined as the Mirena group. The 12-18 month follow-ups of the patients after polypectomy were examined. All patients' age, body mass index (BMI), reasons for admission before and after polypectomy, examination findings, menstrual status, abnormal uterine bleeding (AUB) complaints, hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) levels, imaging reports (if performed ultrasound, SIS, office and operative H/S), number and size of polyps, and pathology reports were analyzed. Recurrence rates were evaluated according to the groups.

Results: Approximately 92% of the patients with EP were found to have AUB. There was no significant difference in the complaints of AUB between the Mirena group and the control group before polypectomy. It was observed that AUK disappeared in the majority of patients (73.9%) after the operation. However, when the Mirena group was compared with the control group, no significant difference was found between non-symptomatic patients after polypectomy ($p=0.586$). It was observed that transvaginal ultrasound (TV-USG) was performed the most during the diagnosis of EP and hyperechogenic focus was observed in ultrasound most (58.7%). It was observed that hysteroscopic methods have high sensitivity and specificity in diagnosis, and saline infusion sonography (SIS) was performed in limited numbers. When the changes in Hb and Hct values were examined in the 12-18 month follow-up after polypectomy, the difference was found to be higher in the Mirena group compared to the control group ($p<0.001$, $p<0.001$). The size of the polyp was found to be less than 1 cm in

39.9% of the patients, and 1 cm or more in 41.3%. Multiple polyps were observed in 18.8% of the patients. Recurrence was found to be significantly higher in patients with polyp size of 1 cm and above ($p=0.705$). The recurrence rate was observed as 23.2% and it was observed that it developed in an average of 1.3 years. There was no significant difference in recurrence rates between polypectomy and office H/S. EP recurrence was observed in 20 (20%) patients out of 100 patients in the control group and in 1 (2.6%) patient out of 38 patients in the Mirena group, and EP recurrence was found to be significantly lower in patients using Mirena after polypectomy ($p<0.001$). In addition, 4 patients in the Mirena group had a history of recurrence in the previous follow-ups, and no recurrence was observed after Mirena use.

Conclusion: Mirena is a safe, effective, long-term and reversible contraceptive method. It has been observed that Mirena insertion after polypectomy can reduce EP recurrence and increase Hb and Hct levels. The need for large, prospective studies for this use is evident. We think that the use of Mirena for EP recurrence will become widespread in the future with this and similar studies.

Keywords: AUK, endometrial polyp, LNG-RIS, mirena, endometrial polyp recurrence, polypectomy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık üçte biri anormal uterin kanamadan (AUK) etkilenmektedir. Dünya genelinde kadınların yaşam kalitesinde ciddi olumsuzluklara yol açmakta, morbitite ve mortaliteye neden olmaktadır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (The International Federation of Gynecology and Obstetrics-FIGO) tarafından AUK'de kullanılmak üzere PALM-COEIN sınıflaması (*polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial, iatrogenic, not yet classified*) oluşturulmuştur. PALM yapısal, COEIN ise yapısal olmayan nedenleri tanımlamaktadır (1,2).

Yapısal nedenlerden biri olan endometrial polipler (EP), reprodüktif dönemde AUK'nin en sık nedenidir (3). En sık görülen semptom kanama olmakla birlikte asemptomatik seyredabilmekte ve infertiliteye neden olabilmektedir (4). Nadiren de olsa malignite izlenebildiğinden asemptomatik olsa dahi genellikle eksizyonu önerilmektedir. Tanıda en sık ultrasonografik yöntemler kullanılmakta olup tanı ve tedavide altın standart histeroskopidir. EP'lerin etiyojisi ve patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Gelişiminde östrojen etkisinin ön planda olduğu bilinmekte olup östrojen aktivitesini arttıran durumlar risk faktörlerini oluşturmaktadır (5). Yüksek oranda östrojen ve progesteron reseptörleri içermektedir (6). EP rekürrens oranı ortalama %9,38 olarak izlenmektedir (7). Rekürrens ve buna bağlı olarak tekrarlayan hastane yatışı, girişimsel işlemler, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemesine yönelik uzun dönemde etkili medikasyon arayışı sürmektedir. Progesteronun polip nüksünü azaltabileceğini gösteren farklı çalışmalar mevcuttur (7-9).

Levonorgestrel salınımlı rahim içi sistem (LNG-RİS, MIRENA®); etkili, güvenilir ve geri dönüşümlü bir kontraseptif yöntemdir. Kullanımı giderek yaygınlaşmakta olan Mirena®, özellikle endometriuma olan lokal yüksek konsantrasyonda progesteron etkisi, uzun süreli kullanımı, kanamayı ve dismenoreyi azaltma gibi etkilere de sahip olması ile öne çıkmaktadır.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda biz bu çalışmamızda polipektomi sonrası LNG-RİS uygulaması yapılan ve yapılmayan hastalarda 12-18 aylık takiplerde polip rekürrensine olan etkisini ve AUK şikayeti, hemoglobin ve hematokrit değerlerini retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANORMAL UTERİN KANAMA (AUK)

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Anormal uterin kanama (AUK) tanım olarak gebe olmayan reproduktif dönemde olan kadınlardaki menstrüel kanamanın miktarı, süresi ve sıklığında olan değişiklikleri kapsamaktadır (1,2). Reproduktif dönemdeki kadınların %3-%30'unu etkilemekte olup dünya genelinde ciddi bir öneme sahiptir (2). Kadınların yaklaşık üçte biri yaşamlarının bir döneminde AUK'den etkilenmektedir (10,11). AUK, jinekoloji poliklinik başvurularının üçte birini ve jinekolojik cerrahi endikasyonlarının dörtte birini oluşturmaktadır (12). Geniş bir etioloji spektrumu olup yaşa göre değişkenlik göstermektedir (2,13).

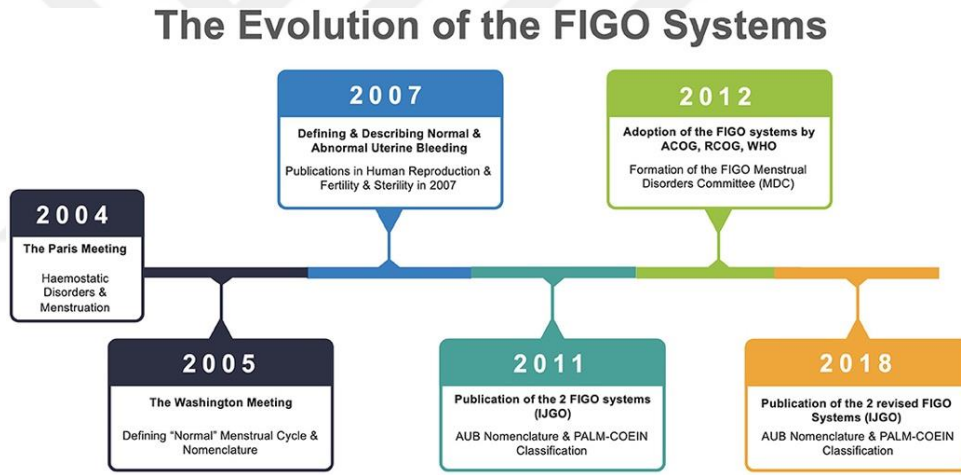
Mevcut veriler AUK'den etkilenen kadınların yarısından fazlasının sağlık hizmetlerine ulaşabilir durumda olmalarına karşın başvuruda bulunmadıklarını göstermekte, bu da dünya genelinde AUK ile ilgili yeterli farkındalığın olmadığını ortaya koymaktadır (14–16). Semptomlara bağlı olarak yaşam kalitesini hafiften şiddetliye geniş bir yelpazede etkilemekte olup (17) hastada önceden var olan AUK maternal anemi ile ilişkilendirilmektedir (18).

AUK terminolojisi sanıldığından çok daha eski bir döneme, erken literatüre (M.Ö. 430-M.S. 1800) dayanmaktadır. Hipokrat'ın (M.Ö. 460) aforizmalarında “aşırı menstrüel kanama”dan bahsettiği (19) ve Yunan filozof Aristoteles'in (M.Ö. 3. yy.) çalışmalarında bu konuya yer verdiği bilinmektedir (19,20).

“Menoraji” terimi ilk defa 1700'lerde Edinburg Üniversitesinde Prof. Dr. William Cullen tarafından kullanılmıştır (21). Menoraji kelimesi Yunanca ay anlamına gelen “*mene*” ismi ve ani, şiddetli kan kaybetmek anlamına gelen “*regnumi*” fiilinin birleşmesinden köken almaktadır. Cullen aynı zamanda “metroraji” terimini de kullanmıştır. Kökeni Yunanca rahim anlamına gelen “*metra*” ismi ve yine “*regnumi*” fiilinin birleşmesinden meydana gelmekte olup burada “menoraji”de tanımlanandan daha az düzenli bir kanama tarif edilmiştir (21,22). Bu terimler ilerleyen yıllarda ilk gerçek jinekolog/obstetrisyenlerden biri olarak bilinen İngiliz doktor Fleetwood

Churchill'in "Principal Diseases of Females" kitabında 19. yüzyılın başlarında kullanılmıştır (20,22). Günümüzde artık kullanımı terk edilmiş olan "Disfonksiyonel uterin kanama (DUK)" terimi ise ilk olarak 1930'larda Graves tarafından "menstrüasyonu kontrol eden endokrin faktörlerdeki bozukluklar"ı tanımlamak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (20).

19. yüzyılın sonlarından 20. yüzyılın başlarına kadar geçen süreçte gelişen teknolojinin de kuşkusuz etkisi ile artan görüntüleme yöntemleri AUK nedenlerinin daha iyi tanınmasını sağlamıştır. Bu son derece popüler olan "menoraji-metroraji" ve "DUK" terimlerinin yıllar içerisinde menstrüel semptomları ve nedenlerini açıklamada yetersiz kalması, bu terminolojinin standardize edilememesi ve klinisyenler arasında anlaşmazlıklara neden olabilmesi üzerine yeni bir terminolojiye ihtiyaç doğmuştur (23).



Şekil 1. FIGO Sistemlerinin Gelişimi (20)

FIGO tarafından 2004 yılında başlatılan çalışmaların sonucunda 2011 yılında AUK tanı ve tedavisinde klinik pratiklik sağlamak ve tanıları standardize etmek amacıyla bir çift sistem ve klinik öneriler yayınlanmıştır. Bu sistemler; terminoloji ve tanımları içeren **FIGO-AUK Sistem 1** ve AUK nedenlerinin sınıflandırılmasını içeren **FIGO-AUK Sistem 2** (PALM-COEIN Klasifikasyonu)'den oluşmaktadır (1,24). Bunlar 2018 yılında yine FIGO tarafından revize edilmiştir (**Şekil-1.**), (2). Böylelikle menoraji, metroraji, oligomenore, DUK terimlerinin kullanımı terk edilmiştir (25).

2.1.2. Akut ve Kronik AUK

Reproduktif dönemde görülen kronik AUK; süre, hacim, sıklık ve/veya düzensizlik açısından anormal olan ve geçirilmiş 6 ayın çoğunda mevcut olan uterin korpustan kaynaklanan kanamalar olarak tanımlanmıştır (1). Akut AUK ise klinisyenler tarafınca acil müdahale gerektiren ağır kanama epizodu olarak tanımlanmaktadır (2). Akut ağır menstrüel kanamalar kronik AUK'ye eşlik edebilmekte veya başlangıç semptom olarak görülebilmektedir.

2.1.3. FIGO-AUK Sistem 1: Normal ve Anormal Uterin Kanamaların İsimlendirilmesi

FIGO-AUK Sistem 1'de (Tablo-1.) kanama; sıklığı, süresi, düzenliliği ve miktarına göre normal ve anormal olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre normal menstrüel siklus; sıklığı 24-38 günler arasında olmalı ve ≤ 8 gün sürmelidir (24). Araştırmalarca normal kanama miktarı ≤ 80 ml olarak kabul edilmektedir. Siklus düzeni değerlendirilmesi ise yaşa göre yapılmalıdır (Tablo-2.*).

Tablo 1. FIGO-AUK Sistem 1: AUK Semptomlarının Adlandırılması ve Tanımlar (24)

Parameter	Normal	Abnormal	<input checked="" type="checkbox"/>	
Frequency	Absent (no bleeding) = amenorrhea		<input type="checkbox"/>	
	Infrequent (>38 days)		<input type="checkbox"/>	
	Normal (≥ 24 to ≤ 38 days)		<input type="checkbox"/>	
	Frequent (<24 days)		<input type="checkbox"/>	
Duration	Normal (≤ 8 days)		<input type="checkbox"/>	
	Prolonged (>8 days)		<input type="checkbox"/>	
Regularity	Normal or "Regular" (shortest to longest cycle variation: $\leq 7-9$ days)*		<input type="checkbox"/>	
	Irregular (shortest to longest cycle variation: $\geq 8-10$ days)*		<input type="checkbox"/>	
Flow Volume (patient determined)	Light		<input type="checkbox"/>	
	Normal		<input type="checkbox"/>	
	Heavy		<input type="checkbox"/>	
Intermenstrual Bleeding (IMB) Bleeding between cyclically regular onset of menses	None		<input type="checkbox"/>	
	Random		<input type="checkbox"/>	
	Cyclic (Predictable)	Early Cycle		<input type="checkbox"/>
		Mid Cycle		<input type="checkbox"/>
Late Cycle		<input type="checkbox"/>		
Unscheduled Bleeding on Progestin \pm Estrogen Gonadal Steroids (birth control pills, rings, patches or injections)	Not Applicable (not on gonadal steroid medication)		<input type="checkbox"/>	
	None (on gonadal steroid medication)		<input type="checkbox"/>	
	Present		<input type="checkbox"/>	

FIGO, Birleşik Krallık National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tarafından önerilmiş olan ağır menstrüel kanama (heavy menstrual bleeding-HMB) tanımını kullanmaktadır. Buna göre HMB “Bir kadının fiziksel, sosyal, duygusal ve/veya ekonomik anlamda hayat kalitesini etkileyen artmış menstrüel kanamalar” olarak tanımlanmakta olup bu bir tanı değildir, semptom olarak kullanılması önerilmektedir (15,26).

Tablo 2. FIGO-AUK Sistem 1 açıklaması

Sıklık	Kanamamanın olmaması: amenore	Anormal
	Seyrek: >38 gün	Anormal
	Normal: $\geq 24-38$ gün \leq	Normal
	Sık <24 gün	Anormal
Süre	Normal: ≤ 8 gün	Normal
	Uzamış: >8 gün	Anormal
Düzen (en uzun ve en kısa siklus arasındaki fark)	Normal veya Düzenli: $\leq 7-9$ gün*	Normal
	Düzensiz: $\geq 8-10$ gün	Anormal
Kanama Miktarı (hastanın değerlendirdiği)	Hafif	Anormal
	Normal	Normal
	Ağır	Anormal

İntermenstrüel Kanama+ (menstrüel sikluslar arasında)	Yok	Normal	
	Random	Anormal	
	Sıklık (öngörülebilir)	Erken Siklus	Anormal
		Orta Siklus	Anormal
Geç Siklus		Anormal	

Progestin \pm Östrojen Gonadal Steroidler kullanımında zamanı belirli olmayan kanama	İlaç kullanımı yok	Normal
	Kanama yok	Normal
	Kanama mevcut	Anormal

*Normal kanama aralıkları yaşa göre değişiklik göstermektedir (27):







18-25 yaş: ≤ 9 gün, 26-41 yaş: ≤ 7 gün, 42-45 yaş: ≤ 9 gün

+İntermenstrüel kanama (Intermenstrual Bleeding-IMB) tanımı 2018’de yapılan revizyonda eklenmiş olup menstrüel sikluslar arası olan kanama için kullanılmaktadır (2).

Ağır menstrüel kanama >80 ml olarak kabul edilmektedir. Hastanın kullandığı tüm menstrüel ürünlerin ve kan kaybının toplanması sonucu alkalın hematin yöntemi

ile hesaplanabilmektedir (28,29). Bu kan kaybının tam olarak hesaplanabilmesi için tek yöntem olup pratik zorluklar nedeniyle klinikte kullanılmamaktadır (30).







Menstrüel kan kaybının belirlenmesinde adet günlüğü, kullanılan tüm menstrüel ürünlerin sayımı gibi yöntemlerin zorluğu ve kısıtlılığı nedeniyle 1990 yılında Higham tarafından görsel kan kaybı çizelgesi (Pictorial blood loss assessment chart-PBAC) yayınlanmıştır (Şekil-2.) (31). Çizelge standardize edilmiş bir yöntem olmamakla birlikte klinik olarak takip süreçlerinde özellikle artmış kanama miktarlarını göstermede yardımcı olabilmektedir (32). Çizelgede kullanılan ürün sayısı, menstrüel ürünlerdeki kan ile bulaş miktarı, kan akış epizodu, pıhtı varlığı ve boyutu hasta ifadesine istinaden not alınmaktadır. Bu nedenle objektif bir araç değildir. Asıl kullanımını AUK tespitine yönelik olmakla birlikte postpartum kanama değerlendirmesinde de kullanılmıştır (33).

NAME:									SCORE:
DAY START:									
DAY									
TOWEL	1	2	3	4	5	6	7	8	
									
									
									
CLOTS/ FLOODING									
TAMPON	1	2	3	4	5	6	7	8	
									
									
									
CLOTS/ FLOODING									
scores	<ul style="list-style-type: none">• A lightly stained towel will score 1 point,• a moderately stained towel 5 points.• A towel which is saturated with blood will score 20 points.• A lightly stained tampon will score 1 point,• a moderately stained tampon 5 points.• A tampon that is fully saturated will score 10 point.• A clot the size of<ul style="list-style-type: none">– 1p scores 1 point,– a 50p sized clot scores 5 points and– flooding also scores 5 points.								
results	Once you have finished your period total up your scores. A score of 100 or greater may indicate that you have heavy periods and you should seek advice from your doctor. However if your score is less than 100 and you have concerns about your period you should always consult your GP.								

Şekil 2. Görsel kan kaybı çizelgesi-Pictorial blood loss assessment chart (PBAC)

Menstrüel sıvının yaklaşık %50'si kanama, %50'si dökülen endometrial hücreler ve vajinal sekresyonlar olarak kabul edilmektedir (34). Piktogramdaki puanlamaya göre 1 ml kan miktarı yaklaşık olarak 1,25 puana karşılık gelmektedir. 100 ve üzerindeki puanlar %80 duyarlılık ve özgüllükle 80 ml'den fazla kan kaybına işaret etmekte (30) ve ağır menstrüel kanama (HMB) olarak değerlendirilmektedir (35). Skorlama yapılırken her bir hafif lekeli ped ve tampon için 1 puan, orta derecede lekeli ped ve tampon için 5 puan, tamamen dolmuş ped için 20 puan, tamamen dolmuş tampon için 10 puan, her bir küçük (yaklaşık 2x2 cm, 5 cent büyüklüğünde) pıhtı için 1 puan, her bir büyük (yaklaşık 3x3 cm, 50 cent büyüklüğünde) pıhtı için 5 puan, hastanın tariflediği her bir kan akış epizodu içinse 5 puan verilmektedir (**Tablo-3**). Semptomlar tanımlanırken kanama şikayeti menstrüel ürün kullanımını gerektirecek, lekenme şikayeti ise gerektirmeyecek kanamalar için kullanılmalıdır. Tüm bunlara karşın AUK'ye yaklaşımda tedavi hasta özelinde planlanmalıdır.

Tablo 3. PBAC Skorlama Sistemi

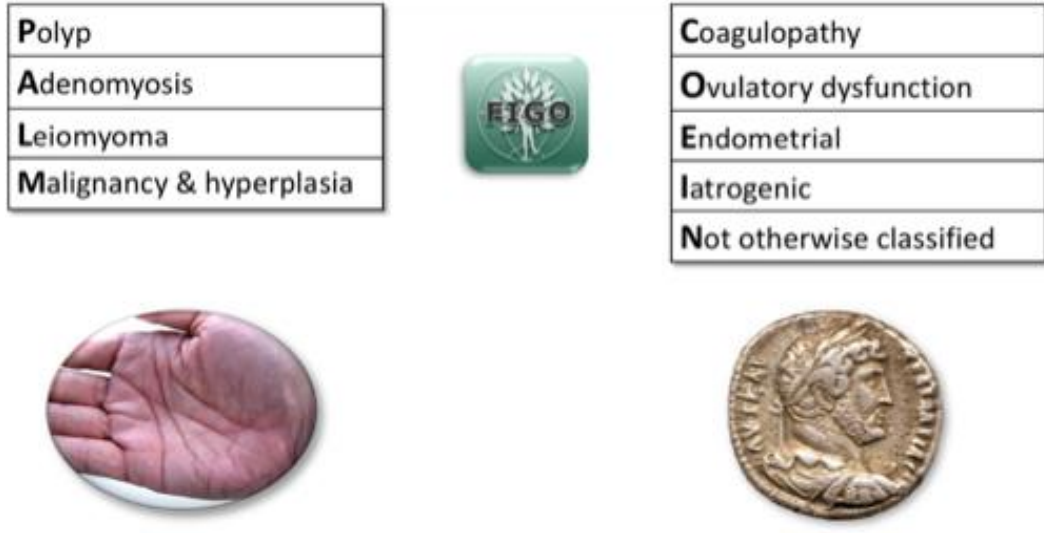
Ped		
	Hafif lekeli 1 adet ped	1 puan
	Orta derecede lekeli 1 adet ped	5 puan
	Tamamen dolmuş 1 adet ped	20 puan
Tampon		
	Hafif lekeli 1 adet tampon	1 puan
	Orta derecede lekeli 1 adet tampon	5 puan
	Tamamen dolmuş 1 adet tampon	10 puan
Pıhtı/Kan akışı		
	1 adet küçük pıhtı (5 cent)	1 puan
	1 adet büyük pıhtı (50 cent)	5 puan
	Her bir kanama epizodu	5 puan

Higham ve ark. PBAC skorlamasında spesifik bir menstrüel ürün markasını kullanmış olup 2021 yılında piyasada bulunan yeni menstrüel ürünler kullanılarak bu sistemi doğrulamaya yönelik bir çalışma yapılmış ve göz ardı edilebilecek puan

revizyonları ile birlikte sonuçlar orijinaline benzer olarak bulunmuştur. Ancak yine de günümüzde kullanılan menstrüel ürünlerin çeşitliliği, kullanıcıların kişisel hijyen alışkanlıklarındaki farklılıklar, değerlendirmenin kişiye bağımlı olması bu çizelge ile değerlendirmede farklı sonuçlara neden olabilmektedir (35). Aynı hastanın kanama şikayetine takibi için kullanımı daha yararlı olabilmektedir. Menstrüel kanama hacminin ölçülmesinde yeni yöntemler geliştirilmeye devam etmektedir.

2.1.4. FIGO-AUK Sistem 2: PALM-COEIN Klasifikasyonu

FIGO tarafından AUK nedenlerini sınıflamak amacıyla ortaya konulmuş olan PALM-COEIN sınıflaması 9 ana başlıktan oluşmaktadır (**Şekil-3**) (1). PALM grubunu polip (P), adenomyozis (A), leiomyom (L), malignite ve hiperplazi (M); COEIN grubunu koagülopati (coagülopati-C), ovulatuvar disfonksiyon (O), endometrial patolojiler (E), iyatrojenik (I), başka türlü sınıflandırılmayan (not otherwise classified-N) alt gruplarından oluşturmaktadır. PALM grubu görüntüleme yöntemleri veya histopatolojik olarak tanı konulabilen, yapısal olarak ölçülebilen bileşenlerden; COEI grubu ise görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik olarak gösterilemeyen bileşenlerden oluşmaktadır. Başka türlü sınıflanamayan (AUK-N) başlığı ise yapısal olarak ölçülebilen ve ölçülemeyen komponentleri içermektedir (1,2).



Şekil 3. FIGO-AUK Sistem 2: PALM-COEIN Klasifikasyonu (1)

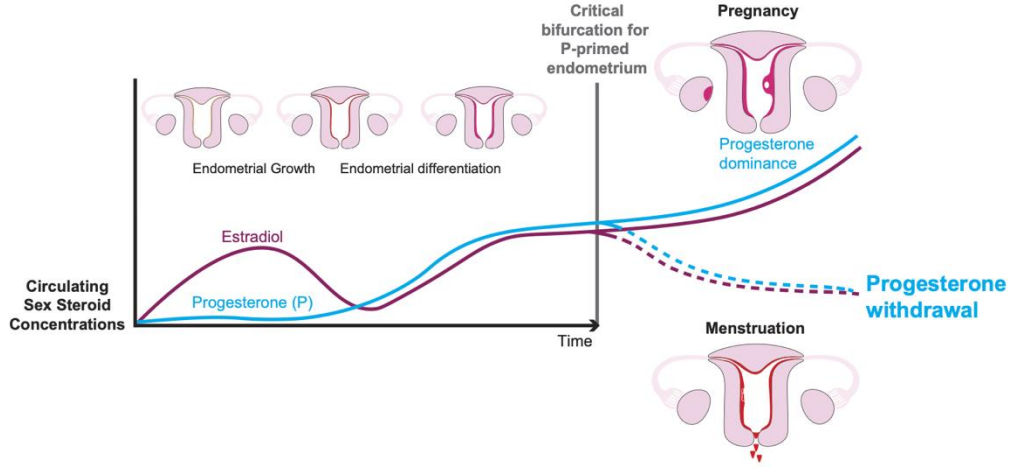
2.1.5. Epidemiyoloji

AUK, puberteden menopoza kadar tüm yaş gruplarında görülebilen, yaygın bir şikayettir. Ciddi anemiye ve kadınların yaşam kalitelerinde önemli bir düşüşe neden olmaktadır (30). Tüm kadınlar arasında prevalansı %10-30 arasında seyretmektedir (10,36). Klinik olarak çoğunlukla reproduktif dönemde görülmektedir (30).

2.1.6. Patofizyoloji

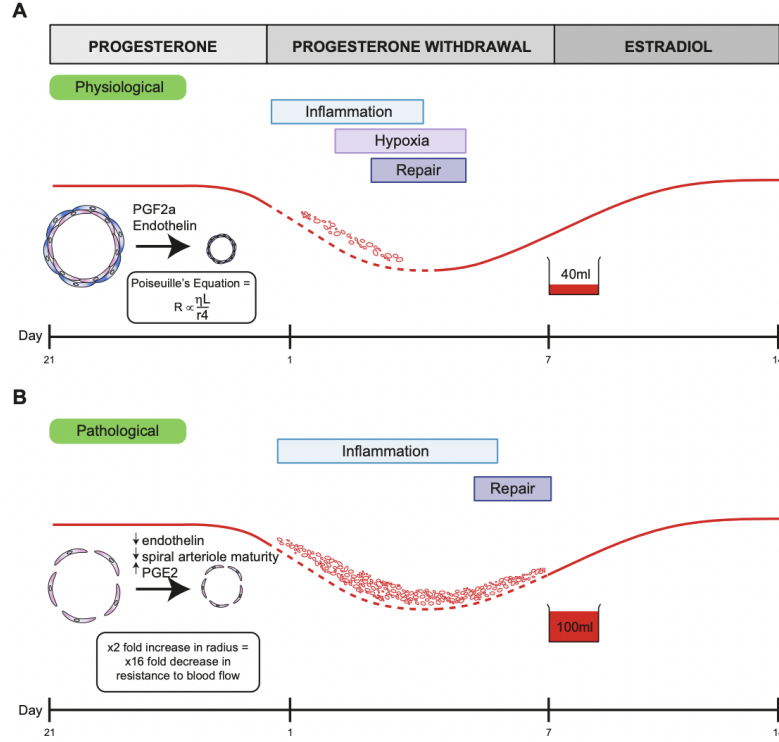
Endometriumun asıl görevi uterusu implantasyona hazırlanmak, devamında implantasyon gerçekleşirse gebeliği sürdürmek, gerçekleşmezse adet görmeyi sağlamaktır. Bu süreçlerin düzenlenmesinde steroid hormonlar rol oynamaktadır. Progesteron maruziyeti sonucunda endometriumun gebelik veya menstrüasyon süreçlerinden birine ilerlemesi kaçınılmazdır (**Şekil-4.**) (37). Endometrium, gebelik gelişmediği sürece her ay dökülen (menstrüasyon) ve daha sonra herhangi bir işlev kaybı olmaksızın hızla onarılan bir dokudur. Endometrial dökülmeyi onarım, inflamasyonun rezolüsyonu, anjiyogenez, dokunun yeniden şekillenmesi ve yeni doku oluşumu takip etmektedir.

Histolojik olarak endometrium, çok hücreli bir stroma üzerinde uzanan tek katlı kolumnar epitelden oluşmaktadır. Stroma, fibroblast benzeri stromal hücrelerin oluşturduğu bağ dokusu ve tübüler gland hücrelerini içermektedir. Ayrıca endometrial progenitör kök hücrelerin de varlığı gösterilmiş olup bunlar stromal hücrelere ve epitelyal hücrelere farklılaşabilmektedir. Bu progenitör kök hücreler, endometriumun bazal tabakasında yer almaktadır (38).



Şekil 4. Progesteron dominansı ve çekilmesi (37)

Progesteron çekilmesi, menstrüasyonun ana tetikleyicisidir. Bu geri çekilme ile doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin ilişkili olduğu görülmüştür. Prostaglandinler dahil olmak üzere inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonundaki artış, artan damar geçirgenliği ve doku bozulması gibi inflamatuvar süreçlerin sonucunda menstrüel kanama gerçekleşmektedir (39). Gebeliğin gelişmemesi halinde korpus luteum gerileyerek yerini korpus albicansa bırakır ve bunun sonucu olarak dolaşımdaki progesteron ve estradiol konsantrasyonları ani düşüş gösterir (37,40). Progesteron çekilmesi sonucu endometriumda doku ödemi, endometrial kan akışında artış, damar geçirgenliği ve kırılabilirliğinde artış ve çok sayıda lökosit göçü dahil olmak üzere bir dizi morfolojik değişiklik ortaya çıkar (39). Azalan progesteron matriks metalloproteinaz (MMP) salınımına neden olur ve bu enzimin de katkısı ile endometriumun üst yani fonksiyonel tabakası parçalanarak dökülür. Sonuç olarak menstrüel kanama olarak kendini gösterir. Bu süreçte ortaya çıkabilecek aksaklıkların hemen hepsi AUK şikayetine neden olabilmektedir (**Şekil-5.**) (12,37).



Anahtar: R = akışa karşı direnç; η = viskozite; r = damar yarıçapı; L = damar uzunluğu

A. Fizyolojik: Progesteronun kesilmesini takiben matür, özelleşmiş endometrial spiral arteriyoller artan vazoaaktif faktörlere [örn., endotelin ve prostaglandin (PG) F2] bağlı olarak kasılır. Poiseuille denkleminde gösterildiği gibi bu vazokonstriksiyonun damar direnci (R), uzunluğu (L) ve kanın viskozitesi (η) ile doğru; yarıçapı (r) ile ters orantılıdır. Bu da menstrüel kan kaybının sınırlandırılmasını sağlamaktadır. Endometrium fonksiyonel tabakası inflamasyona ve hipoksiye maruz kalmakta ve fonksiyon kaybı olmaksızın onarılmaktadır.

B. AUK: İmmatür endometrial damarlar ve vazokonstriktif faktörlerdeki azalma damar yarıçapında artışa neden olur. Sonuç olarak menstrüel kan kaybı önemli ölçüde artar.

Şekil 5. Menstrüel bozulma ve onarım sırasındaki endometrial süreçler (37)

2.1.7. Tanı

AUK şikayeti ile başvuran kadınlarda gebeliğin dışlanması hemen her zaman ilk yapılması gerektirir. Gebelik dışlandıktan sonra jinekoloji odaklı ayrıntılı anamnez alınmalı, özellikle obstetrik öykü, kontrasepsiyon yöntemi, hastanın olası fertilitate talebi, sikluslar, geçmiş takipler, ailede endometrium veya kolon kanseri öyküsü, kanamaya eşlik eden diğer semptomlar (ağrı, vajinal akıntı, disparoni gibi) sorgulanmalıdır. Kanamanın vajinal kaynaklı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bunların yanı sıra koagülasyon bozuklukları, endokrin patolojiler gibi sistemik nedenler de akılda tutulmalıdır. Aynı şekilde ilaç kullanımı da (özellikle antikoagülanlar, antiplatelet ajanlar, hormonal kontraseptifler, tamoksifen, kortikosteroidler gibi) araştırılmalıdır (30).

Ardından ayrıntılı jinekolojik muayene yapılmalıdır. Servikal orijinin pap smear, gerekli durumlarda kolposkopi ve biyopsi ile ekarte edilmesi önemlidir. Abdominal palpasyon ve yapılabilirse bimanuel yaklaşım ile uterus hacmi, kitle varlığı değerlendirilmelidir (30).

Görüntüleme yöntemlerinden şüphesiz en öne çıkan ve tanıda en sık kullanılan ultrasonografidir (2,41). Pelvik ve transvajinal ultrason (TV-USG) endometrial kalınlığın ölçülmesi; uterin kavitenin, overlerin ve lezyonların, damarsal yapıların değerlendirilmesine olanak sağlar.

Laboratuvar tetkiklerinin de tanıda önemli bir yeri bulunmaktadır. Gebelik testi, aneminin gösterilmesi, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinin takibi, biyokimyasal ve hormonal bozukluklara ve koagülasyon bozukluklarına yönelik tetkikleri içermektedir (2,30).

Endometrial örnekleme AUK hem tanı hem tedavisinde önemli bir yere sahiptir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), AUK şikayeti ile başvuran 45 yaş üstü tüm kadınlardan ve 45 yaş altı kadınlarda karşılanmamış östrojen öyküsü mevcut ise endometrial örnekleme yapılmasını önermektedir (42,43). Endometriyal örnekleme kesin patolojiyi göstermekte ve kavitenin değerlendirilmesinde zaman zaman yetersiz kalsa da özellikle premalign ve malign lezyonların dışlanmasında önemli bir yere sahiptir (30,41). Histeroskopi (H/S), uterin kavitenin değerlendirilmesinde altın standart görüntüleme yöntemidir (30,44). Aynı zamanda bazı patolojilerde tek seansta tanı ve tedavi imkanı da sağlamaktadır.

2.2. ENDOMETRİAL POLİPLER (EP)

2.2.1. Tanım

Endometrial polip (EP), endometrial gland ve stromanın fokal hiperplastik büyümesidir (45). Prognozları genellikle (yaklaşık %95) benign seyretmekte olup nadiren malign formasyon göstermektedirler (46). Van LB ve ark.'larının yaptığı çalışmada premalign ve malign formasyon semptomatik endometrial poliplerin %0,06'sında izlenmiştir (47).

EP prevelansı kullanılan tanı yöntemi ve seçilen popülasyon ile değişebilmekle beraber ortalama %7,8 ile %34,9 arasında değişmektedir (4,48). Transvajinal ultrason (TV-USG) ve histeroskopik yöntemlerin gelişmesi ile beraber EP'lerin tanısı da kolaylaşmıştır.

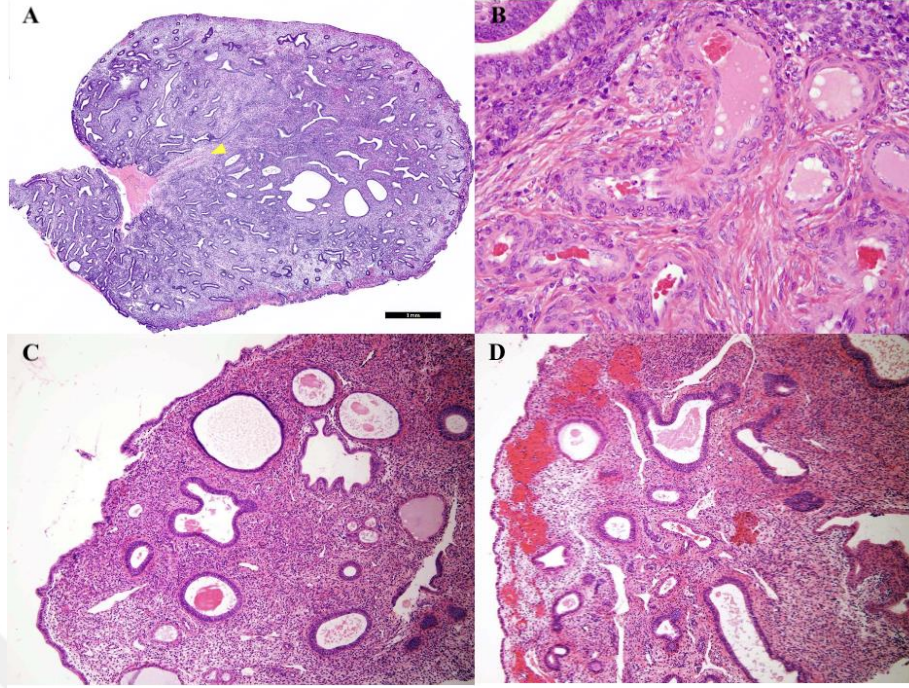
En maliyetli jinekolojik patolojilerden biridir (49). Anormal uterin kanamanın premenopozal ve postmenopozal dönemdeki en sık nedenidir (3,50). Asemptomatik seyredabilmektedir. En sık görülen semptom kanama olmakla birlikte EP'nin infertiliteye de neden olabileceği bilinmektedir (4,45). Endometrium yüzeyinden kabarık bu yapılar tek adet veya çoklu, sapsız veya pedinküllü (**Şekil-6.A**) görülebilmektedir.

2.2.2. Histopatoloji

EP; gland, stroma, yüzey epiteli ve damarlardan oluşmaktadır. Boyutları milimetreden santimetreye kadar değişebilmektedir. Yüzeyi epitel doku ile döşeli olup premenopozal dönemde aktif ve yalancı çok katlı epitel izlenirken menopozdan sonra inaktif ve düz hale gelmektedir (51).

Fibröz stroma, kistik dilate glandlar (**Şekil-6.C**) ve kalın duvarlı kan damarları izlenmektedir. Polip matriksi; fibroblast benzeri fusiform hücrelerden ve kalın duvarlı büyük kan damarlarından (**Şekil-6.B**) oluşmaktadır (52). Buna ek olarak adenomatöz poliplerde düz kas hücreleri de görülebilmektedir (53). EP'ye bağlı kanamanın polip içindeki stromal konjesyona bağlı oluşan venöz staz ve apikal nekroza bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir (**Şekil-6.D**) (54).

EP'lerin beslenmeleri genellikle uterin arterin dalı olan spiral arterden kaynaklanan tek bir santral arter ile sağlanmaktadır (47,55). Bu damar yapısı renkli Doppler ultrason ile tanınabilmektedir (55,56). Timmerman ve ark. 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada EP'lerdeki bu damar yapısının ultrasonografik görüntüsünü "*pedikül arter işareti*" olarak adlandırmayı önermişlerdir (**Şekil-7B**) (56).



Contributed by Monira Haque, M.D. and Yuri Tachibana, M.D.

A.Pedinküllü endometrial polip görüntüsü **B.**Kalın duvarlı büyük damarlar **C.**Kistik dilate glandlar **D.**Stromal kanama

Şekil 6. Endometrial polip histolojik görüntüsü

Nadiren ikili veya üçlü besleyici damar yapısı izlenebilmekte olup bu durum sıklıkla multiple EP varlığına işaret etmektedir. Aynı zamanda tek pedikül arter izlenen hastalarla karşılaştırıldığında, birden fazla besleyici damar izlenen hastalarda endometrial hiperplazi, submuköz myomlar gibi diğer intrakaviter patolojiler daha sık görülmektedir. Yine Timmerman ve ark. henüz yayınlanmamış verilerindeki tecrübelerine göre endometrial kanserlerde düşünülen aksine renkli Doppler görüntüleme ile neovaskülarizasyon yaygın olarak izlenmemektedir. Ayırıcı tanıda yeri olan leiomyomların damar yapısı renkli Doppler ile sıklıkla sirküler yapıda izlenmektedir. Endometrial bazal tabakadaki spiral arter yapısı hassas ultrason cihazlarında renkli Doppler aracılığı ile de görülebilmekte olup bu görüntü menstrüasyonun sekretuar fazı için fizyolojiktir, EP ile karıştırılmamalıdır.

EP'ler hiperplastik, atrofik, fonksiyonel, mikst ve myomatöz olarak sınıflandırılabilir (3). *Hiperplastik polipler*, en yaygın görülen polip tipi olup mitotik aktivite gösteren epitel ile çevrili ve glandüler proliferasyon ile karakterizedir. *Atrofik polipler*, mitotik aktiviteden yoksun, çoğunlukla dilate kistik glandlar içermekte olup özellikle postmenopozal dönemde görülen poliplerdir. *Fonksiyonel*

polipler, hormonal uyaranlardan etkilenebilen, proliferatif farklılaşma gösterebilen poliplerdir. *Mikst polipler* endometrial ve endoservikal poliplerin birlikteliğidir. *Myomatöz polipler* ise stroma ile çevrili bol miktarda düz kas hücresi içeren, leiomyomlara benzer görünümdeki poliplerdir.

2.2.3. Epidemiyoloji

EP prevalansının %35'lere kadar çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (48). Her yaşta görülebilmekle birlikte reproduktif çağıdaki kadınlarda sıklığı artmaktadır (3). Yaş ile sıklığı artmakta; ancak premenopozal dönemde postmenopozal döneme nazaran daha sık görülmektedir (4). Adölesan dönemde nadiren izlenmektedir (57). Çoğunlukla 35 yaş üstü kadınlarda, özellikle yaklaşık 50 yaşlarındaki kadınlarda görülmektedir (7). Premenopozal ve anormal uterin kanaması olan kadınların %24 ila %41'inde görülmektedir (58). Endometrial biyopsi ve histerektomi patolojileri incelendiğindeyse EP sıklığı %10-24 arasında izlenmektedir (59).

2.2.4. Risk Faktörleri

EP'lerin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Risk faktörleri arasında yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite ve tamoksifen kullanımı öne çıkmaktadır (60). Pek çok risk faktörü endojen ve ekzojen östrojen aktivitesinde artışa neden olarak EP oluşumuna yol açmaktadır.

Obezitesi olanlarda androjenin östrojene dönüştürülmesinden sorumlu olan aromataz enzimi artmaktadır. Bunun da endojen östrojen aktivitesinde artışa neden olarak EP oluşumu tetiklediği düşünülmektedir (5).

Tamoksifen, kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanılan bir östrojen agonisti olup EP oluşumunu tetiklemektedir (60,61). Tamoksifen uterusu östrojen reseptör (ER) agonisti olarak etki etmenin yanı sıra büyümeyi uyaran insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sinyalizasyonunu da arttırmaktadır (62). Bu da özellikle hormon ve reseptör düzeylerinin EP'ler üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (53). Çalışmalar tamoksifen kullanımı olan hastalarda %30 ila %60'a varan oranlarda EP izlendiğini göstermektedir (61,63).

Yüksek doz östrojen kullanan ve polikistik over sendromu gibi östrojenik aktivitenin yüksek olduğu hastalarda EP sıklığının arttığı görülmektedir (53,59).

EP'lerin aynı zamanda adenomyozis, endometriyozis, leiomyomlar, genital traktın diğer polipleri (örn.servikal polip) gibi benign jinekolojik patolojilerle birlikte görülme sıklığı artmıştır (48,64). Servikal polip vakalarının yaklaşık %27'sinin EP ile ilişkili olduğu görülmektedir (65,66). Bu nedenle özellikle poliklinik şartlarındaki servikal polip eksizyonlarında endometrial odağın olup olmadığına dikkat edilmelidir.

2.2.5. Patogenez

EP'lerin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bununla ilgili pek çok teori öne sürülmüştür.

Östrojenler, büyüme faktörlerine benzer etki göstererek hücrel çoğalmayı indüklemektedirler. Birçok dokuda etkisi olmakla birlikte özellikle östrojen reseptörlerinin (ER) yoğun olduğu endometrium ve uterin dokularda proliferatif etkisi yüksektir (67). Östrojene bağlı indüklenen bu endometrial kalınlaşma, proliferatif patolojiler olan EP ve endometrial hiperplazi gibi tablolara ilerleyebilmektedir (68). Polipler özellikle karşılanmamış östrojene karşı ciddi ölçüde hassastırlar. Hormon reseptörleri ile EP patofizyolojisi arasında doğrudan bir ilişki olduğu varsayılmaktadır (69). Östrojen reseptörleri (ER), EP'lerde olduğu gibi endometrial hiperplazilerde de artmaktadır. Progesteron reseptörleri (PR) ise EP'lerde artmakta olup endometrial hiperplazilerde azalmaktadır (70). EP'lerin glandüler epitelindeki bu reseptörlerin konsantrasyonu normal endometrium epiteli ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek izlenmiştir (6). EP stromal hücrelerinde ise ER ve PR konsantrasyonunun azaldığı gözlenmiştir (53). Bu sayede polip stromasının menstrüel dökülme ve desidual değişikliklerden korunduğu düşünülmektedir (5). Ayrıca hem östrojen hem de progesteron EP glandüler ve stromal dokuları ve polip içine uzanım gösteren spiral arterin gelişimine katkıda bulunmaktadır (54).

Hormonal faktörlerin yanı sıra proliferasyon ve apoptozun da EP oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (71). Menstrüel siklus sürecinde endometriumda gerçekleşen değişikliklerde mitotik aktivite ve apoptozun birbirini dengede tutarak rol aldığı görülmektedir. Bu süreçte Bcl-2 ve Ki67 proteinlerinin etkileri görülmüştür (5).

Bcl-2; apoptoz inhibitörü olup artan apoptoz aktivitesini azaltmakta görevlidir (71). Taylor ve ark., proliferatif fazda normal endometrium ile kıyaslandığında EP glandüler ve stromal hücrelerinde Bcl-2 ekspresyonunda belirgin bir artış izlenmişler; ancak bu artışı sekretuar fazda izlenmemişlerdir (72). Bu proliferatif faza özgü artış, EP'lerin endometriumun siklik apoptoz sürecinden neden etkilenmediğini ve neden menstrüasyon ile dökülmediğini açıklayabilmektedir (5,73). Benzer çalışmalar da EP'lerde apoptozun azaldığını desteklemektedir (74,75). Ki67 proteini ise mitotik aktiviteden sorumlu olup endometrial hücrelerin proliferasyonunda etkilidir (71). Yine Taylor ve ark. aynı çalışmada Ki67 proteini ekspresyonunun proliferatif fazda EP glandüler hücrelerinde arttığı ve bu artışın proliferatif fazda sekretuara faza kıyasla daha fazla olduğunu göstermişlerdir (72). Farklı bir çalışmada da Ki67 proteininin ekspresyonu tamoksifen kullanımı olan ve olmayan hastalarda kıyaslanmış ve tamoksifen kullanımı olan hastalarda daha fazla izlenmiştir (76). Ayrıca tamoksifen ile ilişkili EP'lerde, tamoksifen kullanımı olmayan hastalardaki EP'lere göre ER ve apoptotik hücrelerde azalma, PR'de artma izleyen çalışmalar da mevcuttur (77,78).

Ayrıca sitogenetik çalışmalarda kromozomal anormalliklerin de EP oluşumunda etkili olabileceği öne sürülmüştür (79). Bu çalışmalarda kromozom 6 ve 12'deki bozuklukların proliferasyon sürecine etki ederek endometrial kalınlaşma ve polip oluşumuna neden olabildiği izlenmiştir (80).

EP oluşumunda etkisi olduğu düşünülen bir başka durum ise inflamatuvar süreçlerdir (5). İnflamasyon; yeni kan damarı oluşumuna ve dokuda büyümeye neden olmaktadır. İnflamasyon sürecinde etkili olan mast hücrelerindeki (81) prostoglandin üretiminde siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi görevlidir. COX-2 enzimi inflamasyon, proliferasyon ve hücrel diferansiyasyonda rol oynamaktadır (82). Bu enzimin EP'lerde normal endometrium ile kıyaslandığında daha fazla olduğu izlenmiştir (83). Ayrıca normal endometrium ile kıyaslandığında EP'lerde mast hücrelerinin 7 kat daha fazla olduğu ve çoğunluğunun aktive olduğu izlenmiştir (84). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiyogenez ve vaskülogenezi; transforme edici büyüme faktör-beta 1 (TGF- β 1) fibrotik doku oluşumu ile ilişki olup her ikisinin de normal endometrium ile kıyaslandığında EP'lerde önemli ölçüde artmış olduğu görülmüştür (85).

EP'ler primer ve sekonder infertilite ile de ilişkilendirilmiştir (86). Hipotezler, EP'nin mekanik obstrüksiyon oluşturarak ostium fonksiyonunu engellediği ve sperm migrasyonunu etkilediği (4,87), implantasyon ve embriyo gelişimi üzerinde sitokinler aracılığıyla biyokimyasal etkileri olabileceği yönündedir. Aynı zamanda endometrial kavitede rahim içi araçlara (RİA) benzer şekilde inflamatuvar yanıt oluşturabilmekte, yer kaplayıcı bir lezyon olarak embriyo implantasyonuna engelleyebilmektedir (5). Normal endometrium ile kıyaslandığında EP'lerde matriks metalloproteinaz (MMP), interferon gama ve glikodelin gibi sitokinlerin düzeyinde artış izlenmektedir (5). Artmış MMP seviyesi embriyo implantasyonunu engelleyici etki göstermekte, interferon gama sperm üzerinde toksik etki etmekte ve glikodelin sperm-oosit etkileşimi inhibe etmektedir (88,89). Plasenta protein 14 ise immün supressör etki göstererek embriyonun tutunmasına pozitif etki sağlamakta olup EP'lerde endometrium ile kıyaslandığında azalmıştır (90). EP'de olduğu gibi adenomyozis, leiomyom gibi intrauterin patolojilerde de endometrial MMP düzeyinde artış görülmektedir (91).

2.2.6. Klinik Bulgular

EP'lerin çoğu uterusun fundal bölgesinden kaynaklanmakta olup endometrial kaviteye doğru uzanmaktadır. Nadiren servikal ostan protüde olarak vajinal muayenede gözlenebilmektedir.

Sıklıkla semptomatik seyretmekte olup asemptomik EP'ler başka nedenlerle yapılan endometrial örnekleme, ultrasonografi, histeroskopi sonucu insidantel olarak saptanmaktadır (92).

EP izlenen premenopozal ve postmenopozal kadınlar değerlendirildiğinde hastaların yaklaşık %68'inde AUK izlenmiştir (93). Menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda tüm AUK'lerin %39'unu oluşturmaktadır (94). Poliplerde en sık görülen semptom AUK olup ağır menstrüel kanama (HMB), düzensiz menstrüasyon, postkoital kanama ve intermenstrüel kanama gibi pek çok farklı paternde kendini gösterebilmektedir (4). Postmenopozal kanamaların %21-28'ini oluşturmakla birlikte EP izlenen postmenopozal kadınların %56'sında kanama görülmektedir (93,95).

Kanamanın yanı sıra EP'ler infertilite ile de ilişkilendirilmiştir. Hinckley ve ark.'ları 1000 infertil kadın ile yaptıkları çalışmada EP oranını %32 olarak izlenmişlerdir (96).

Submuköz leiomyom, endometrial hiperplazi, endometrial karsinomların yanı sıra polipoid görünümü ve intrakaviter yerleşimi nedeniyle uterusun müllerian adenosarkomu da EP izlendiğinde ayırıcı tanıda akla getirilmelidir (97).

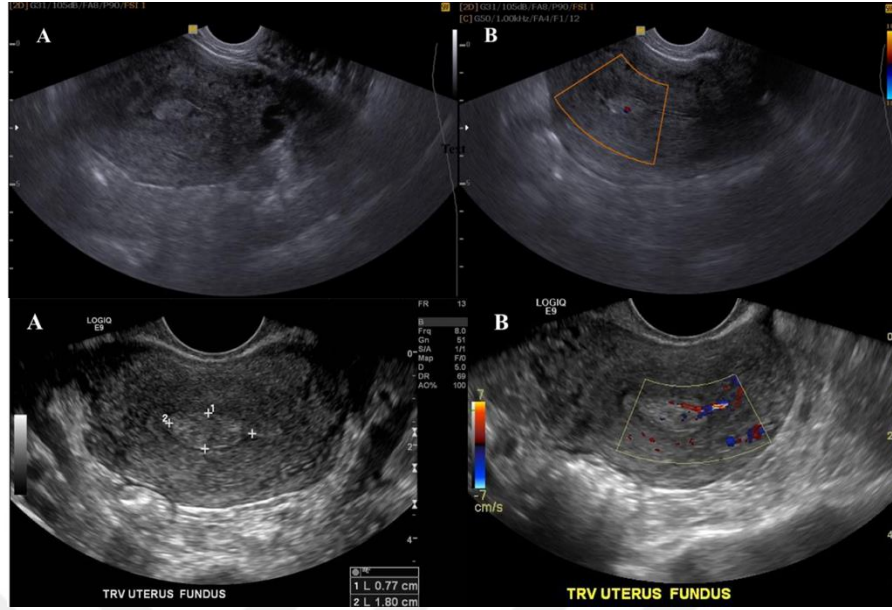
2.2.7. Tanı

2.2.7.1. Görüntüleme yöntemleri

EP tanısında transvajinal ultrason (TV-USG) ilk başvurulması gereken yöntemdir. Ayrıca salin infüzyon sonografisi (SİS), endometrial kavitenin sonografik kontrastını artırarak EP'nin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Yine de EP için altın standart tanı ve tedavi yöntemi histeroskopidir (98).

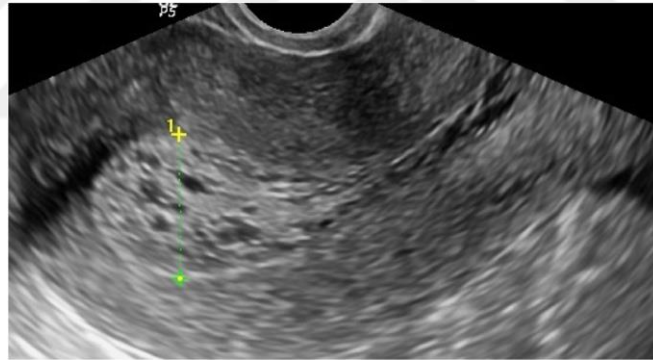
Transvajinal ultrasonografide (TV-USG), EP tipik olarak uterus lümeni içinde düzenli konturları olan hiperekoik bir lezyon olarak görülmektedir. İnce ve hiperekoik bir halo ile endometriumdan ayrılmaktadır (**Şekil-7A**) (99). EP içerisinde protein içerikli sıvı ile dolu olan dilate glandlar kistik boşluklar olarak görülmektedir (**Şekil-8**), (100). EP'ler aynı zamanda TV-USG'de kavite içinde düzensiz endometrial kalınlaşma veya fokal bir odak olarak da izlenebilmektedir. Submukozal leiomyomlarda da benzer sonografik bulgular mevcut olup ayırıcı tanı akla getirilmelidir (4). EP'nin değerlendirilmesinde TV-USG'nin, endometriumun henüz ince olduğu siklusun ilk 10 günü yapılması önerilmektedir (101).

Yapılan bir çalışmada EP'lerdeki tek santral arterin renkli Doppler taraması ile değerlendirilmesiyle tanıda %95 özgüllük gösterilmiştir (**Şekil-7B**) (56). Renkli Doppler'in poliplerin hiperplazi ve maligniteden ayrımında yeri olduğunu destekleyen sınırlı sayıda veri mevcuttur (102,103).



A. EP görüntüsü. B. Renkli Doppler ile kitle içindeki kan akışı (santral arter görüntüsü.)

Şekil 7. Transvajinal ultrasonografi ile transvers kesitte EP görüntüsü (104,105)

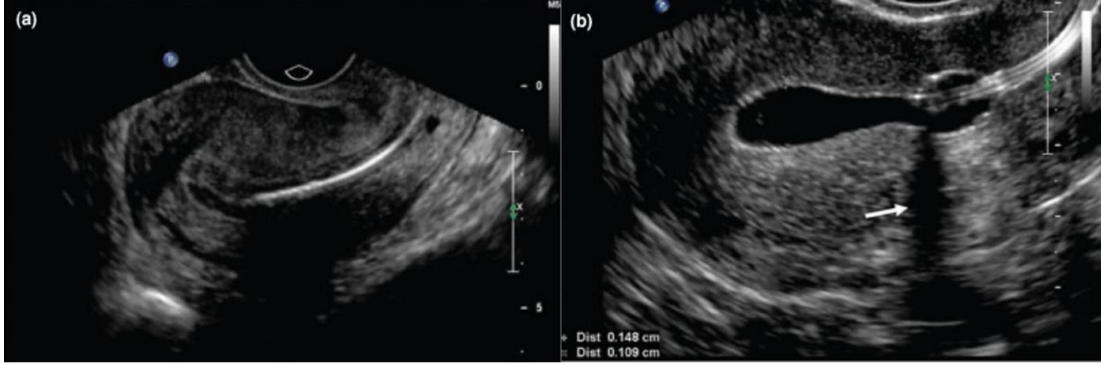


Şekil 8. Transvajinal ultrasonografi ile EP'de kistik alanlar

Salin infüzyon sonografisi (SİS), TV-USG ile eş zamanlı olarak bir kateter yardımı ile transservikal yolla endometrial kaviteye serum fizyolojik (salin) infüzyonu ile yapılmaktadır. Bu sayede kavite genişler ve salin ile dolu kavite anekoik, bunu çepeçevre saran endometrium hiperkoik olarak izlenir (**Şekil-9.**). Bu hiperekojen endometrium görüntüsü özellikle sekretuar fazda izlenmekte olup görüntüleme için bu dönem tercih edilmelidir (106).

Vajinal ve servikal enfeksiyon varlığında uygulama yapıldığında, kaviteye doğru oluşturulan basınç ile retrograd yolla piyelosalpinks ve tubaovaryen apse gibi

ciddi tablolar ile sonuçlanabilmektedir (106). Bu nedenle enfeksiyon varlığında uygulama tedavi sonrasında ertelenmelidir. Gebelik testi sonucu pozitif olan kadınlarda da yine kontrendikedir.



(a).TV-USG'de kateter ile kaviteye giriş, salin infüzyonu öncesi görüntü, (b).sonrası görüntü

Şekil 9. Salin infüzyon sonografisi (107)

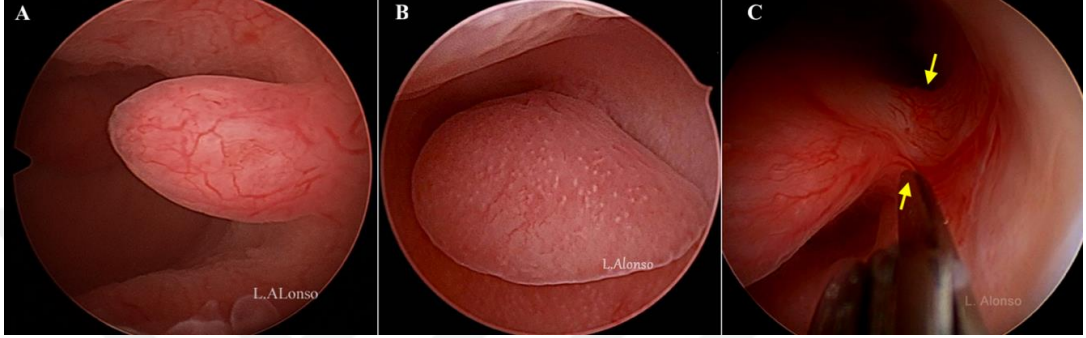


Şekil 10. Salin infüzyon sonografi ile EP görüntüsü

SİS, intrakaviter lezyonların tanısında kullanılmaktadır. Bir meta-analiz çalışmasında intrakaviter lezyon tanısında SİS %80 duyarlılık, %100 özgüllük göstermekte olup histeroskopi kadar iyi bir yöntem olduğu gösterilmiştir (108). Polip, submuköz leiomyom, uterin septum ve sineşilerin tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir.

SİS; polipin boyutu, lokalizasyonu, varsa pedikülü ve diğer özelliklerini görüntülemeyi sağlamaktadır. Ekojenik ve pürüzsüz yapıdaki EP çevresini saran salinin anekoik görüntüsü sayesinde kolaylıkla tanınabilmektedir (Şekil-10) (4).

Histeroskopi (H/S), EP tanısında altın standart yaklaşımdır. Aynı seansta makroskopik tanı ve kür imkanı sağlamaktadır (**Şekil-11**). Yapılan bir çalışmada 13600 hastaya histeroskopik prosedür uygulanmış olup genel komplikasyon oranı %0,28 olarak bildirilmiş, aynı çalışmada EP eksizyonunda ise bu oran %0,4 olarak bildirilmiştir (109). Bildirilen bu komplikasyonların yarısı endometrial kaviteye giriş sırasında gerçekleşmiştir.



Şekil 11. Histeroskopi ile EP görüntüsü (A, B) C.Pedinkül (oklar)

H/S'nin endometrial hücrelerin proliferatif dönemde olduğu ve endometrial tabakanın henüz incelemeyi bozabilecek kalınlıkta olmadığı folliküler fazda (döngünün 5-12. günü) yapılması önerilmektedir. Bunun hem daha pürüzsüz bir görüntüleme hem de daha iyi iyileşme sağladığı görülmüştür.

Histerosalpingografide (HSG) EP kavite içinde dolum defekti olarak izlenmektedir (**Şekil-12**). EP değerlendirilmesinde kullanılabilmeyle birlikte histeroskopiyle kıyaslandığında daha düşük özgüllükte (%34,6) izlenmiştir (110). HSG, rutinde özellikle infertil kadınlarda tubal açıklığın ve uterin kavitenin değerlendirilmesi için kullanılmakta olup kontrast madde kullanımı, hasta rahatsızlığı ve maliyet düşünüldüğünde EP tanısı için önerilmemektedir (4).



Şekil 12. Histerosalpingografi ile EP görüntüsü (ok) (111)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile EP intrakaviter bir lezyon olarak değerlendirilebilmekle birlikte sonografiye kıyasla avantajlarının kısıtlı olması, EP için spesifik olmaması, yüksek maliyet, kontrast madde kullanımı gerektirebilmesi ve BT için radyasyona maruziyet göz önünde bulundurulduğunda EP tanısında tercih edilmemektedir (112,113).

2.2.7.2. Endometrial örnekleme

Daha öncesinde de bahsedildiği gibi (*bknz. 2.1.AUK-2.1.7.Tanı*) endometrial örnekleme AUK'nin hem tanı hem tedavisinde önemli bir yere sahiptir. En sık kullanılan örnekleme yöntemlerinden biri olan dilatasyon ve fraksiyone küretaj (D/C) poliklinik şartlarında veya anestezi eşliğinde ameliyathane koşullarında yapılabilmektedir.

D/C ile endometrial patolojinin tam olarak değerlendirilememesi ve özellikle malignitenin atlanabilmesi olasıdır (49). Postmenopozal hastalar ile yapılan bir çalışmada endometrial örnekleme sonucu negatif olarak değerlendirilen hastaların nihai patolojileri değerlendirilmiş ve %3'üne endometriyum kanseri, %3'üne atipili endometrial polibin eşlik ettiği görülmüştür (114).

Kör yapılan D/C, EP için bir teşhis yöntemi olarak yetersiz kalmaktadır (4). Özgüllüğü yüksek olmasına rağmen duyarlılığı düşük olan bu yöntem ile saplı polipler atlanabilmekte, sapsız polipler ise parçalanıp genellikle tam olarak eksize edilememektedir.

2.2.8. Tedavi ve Yaklaşım

Asemptomatik ve 1 cm altı poliplerin takibi önerilmektedir (51). Postmenopozal dönemde görülen ve/veya semptomatik olan ve/veya 1cm ve üstü poliplerin ise eksize edilmesi önerilmektedir. EP yönetimi ve tedavi planlaması hastanın menopozal durumuna, semptomlarına, malignite riskine, fertilitate talebine, polibin nüks sayısına, mevcut teknik imkanlara göre şekillendirilmelidir (4).

Kesitsel bir çalışmada EP tanısı alan hastaların 12 aylık takibi sonucu 10 mm'den küçük poliplerin yaklaşık %27'sinin spontan regrese olduğu gösterilmiştir (64). Aynı zamanda polip boyutunun spontan regresyonda etkili bir faktör olduğu, polip uzunluğu ortalama 15,1 mm olan hastalarda regresyonun, ortalama 10,1 mm olanlara göre anlamlı daha az olduğu görülmüştür (64).

EP'lerin nadiren atipili endometrial hiperplazi ve endometrial kanserin öncü lezyonu olabileceği görülmekte olup bu oran yapılan çalışmalarda %0-13 arasında izlenmiştir (61). EP'ler çoğunlukla benign olmakla birlikte nadiren malign transformasyon göstermektedirler (98,115). Premenopozal kadınlarda malignite riski düşük izlenmiş, oranın yaş ile arttığı gösterilmiştir. Lieng ve ark.'larının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında malignite riskinin en yüksek postmenopozal semptomatik hastalarda olduğu kaydedilmiştir (50). EP ve neoplazi riskinin incelendiği 17 çalışmanın meta-analizinde atipili hiperplazi ve malignite prevalansı %5,42 olarak izlenmiş olup riskin yine menopoza sonrası arttığı görülmüştür (46). Yapılan başka bir çalışmada postmenopozal dönemde asemptomatik EP izlenen hastalarda %2,33 premalign/malign lezyonlar izlenmiştir (116). Bu nedenle tedavi planlanmasında hastanın menopozal durumu dikkate alınmalıdır.

EP patofizyolojisinde ER ve PR aşırı ekspresyonu, östrojenik ilaç kullanımı, östrojen-progesteron değerlerindeki dengesizliğin önemli etkileri olduğu bilinmekte olup (117) bu tablonun düzeltilmesinin EP rekürrensini azaltabileceği düşünülmektedir (7). Medikal yaklaşımların da EP tedavisinde yeri mevcuttur. Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) agonistlerinin kısa dönemde EP semptomlarında azalma sağladığı; ancak tedavinin kesilmesi ile semptomların tekrar ettiği görülmüş, bu nedenle histeroskopik işlemler öncesi adjuvan tedavi olarak tercih

edilmesi önerilmiştir (118). Ancak ilaç yan etkileri ve maliyeti göz önünde bulundurulduğunda mevcut daha güvenilir yaklaşımlar tercih edilmektedir (4).

Oğuz ve ark. yaptıkları çalışmada EP izlenen 375 hastaya 3 farklı hormon replasman tedavisini (HRT) 36 ay ara vermeden uygulamışlardır. Çalışma sonucunda EP gelişimine karşı en etkili olan tedavinin en yüksek antiöstrojenik etkiye sahip progestin olan tibolon olduğu izlenmiştir (119). Tibolon, yapısal olarak 19-nortestosteron türevleri ile ilişkili olan ve zayıf östrojenik, progestojenik ve androjenik aktiviteler sergileyen postmenopozal kadınlarda semptomları azaltmak için kullanılabilen bir steroiddir (8,120). EP gelişimini azaltıcı etkisine karşın yine de bu çalışmada HRT için kullanılan ilaçların kar/zarar oranı göz önünde bulundurularak kullanılması önerilmektedir (119).

Kombine oral kontraseptifler (KOK), östrojen ve progestin içeren kontrasepsiyon amaçlı kullanılan ilaçlardır. KOK'ların çeşitli mekanizmalarla (endometrial apoptozu indükleyerek, kararlı bir östrojen-progesteron ortamı oluşturup endometrial stabilizasyonu sağlayarak, progesteronun antiinflamatuvar etkisi sonucu gibi.) EP gelişimini azalttığı öne sürülmüştür (84,121). Yapılan bir çalışmada KOK tedavisinin endometrial kalınlaşma üzerine etkide bulunarak endometrial hiperplazi ve EP'yi azalttığı gösterilmiştir (122). Ancak bu etkinin polip yapısı ile ilişkili olduğu, sesil poliplere pedinküllü poliplerden daha fazla etki ettiği bildirilmiştir (122).

Bunların yanı sıra Gardner ve ark. tarafından yapılan bir randomize çalışmada 122 kadında Levonorgestrel salınımlı rahim içi sistem (LNG-RİS) denemesi sonucu progestojenik baskılamayla azalan endometrial kalınlığın EP gelişimini azaltmada etkili bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (9). Ancak bu çalışmada LNG-RİS'in bu etkisi sadece tamoksifen kullanımı olan hastalardaki polipler üzerinde doğrulanabilmiştir (9).

Kör D/C endometrial patolojilerde sıkça kullanılmakta olup EP tanısında ve malignite ekartasyonunda yetersiz kalabileceği görülmüştür. D/C sonrası yüksek oranlarda rekürrens izlenmesi, polibin tam olarak eksize edilememesi nedeniyle önerilmemektedir (123).

Güncel olarak histeroskopik polipektomi, yani transservikal polip rezeksiyonu, EP'ler için standart tedavidir (124) ve büyük oranda kür sağladığını gösterilmiştir

(125,126). Düşük komplikasyon oranı ve güvenilirliği, yaygın kullanılabilirliği, ayaktan tedavi avantajı, yüksek başarı ve tam kürün sağlanabilmesi nedeniyle histeroskopik eksizyonun diğer yaklaşımlara üstün geldiği çalışmalar tarafından desteklenmiştir (109,127,128).

Güvenilir ve etkili bir yaklaşım olan histeroskopik rezeksiyon (129,130); polip boyutu, lokalizasyonu, sayısı ile ilgili bilgi vermekle birlikte eksize edilen dokunun patolojik incelemesi ile de kesin tanıyı koymayı sağlamaktadır. Teknik ve aletlerin (mikro makas, grasper forsepsi, bipolar forseps, rezektoskop gibi.) gelişmesi, klinisyen tecrübesinin artması ile kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (38). Küçük polipler ofis H/S sırasında eksize edilebilmektedir. Daha büyük polipler için rezektoskop, özellikle miyomatöz polipleri parçalayarak aspire edebilmek için morselatör kullanılabilir (4). H/S ile yapılan eksizyon sırasında miyometriuma müdahalede bulunulmayıp rejenerasyon kapasitesi son derece yüksek olan endometriumda işlem yapıldığı için işlem sonrasında adezyon oldukça nadirdir (131).

Subfertil hastalarda polipektomi sonrasında incelenen veriler %43 ila 80 arasında gebelik geliştiğini göstermektedir (129,132). Polip sayısı ve boyutundan bağımsız olarak polipektomi sonrası infertil hastalarda spontan ve yardımcı üreme teknikleri ile gelişen gebelik oranlarında iyileşme izlenmiştir (133). İnfertil bir hasta grubu ile yapılan bir çalışmada histeroskopik polipektomi sonrası %65 spontan gebelik, kalan hastalarda ise intrauterin inseminasyon (IUI) ile gebelik elde edildiği görülmüştür (134). Bu nedenle asemptomatik olsa dahi subfertil/infertil hasta grubunda EP rezeksiyonu önerilmektedir (86).

Histerektomi, EP için en kesin ve radikal tedavi yöntemidir. Rekürrens ve malignite potansiyelini tamamen ortadan kaldıran bu yöntem cerrahi morbidite ve mortalite riski, maliyet, fertilitate ihtimalini ortadan kaldırması göz önünde bulundurulduğunda poliplere yönelik tedavide ilk seçenek olarak önerilmemektedir (135). Ayrıca fertilitate istediğini tamamlamış hastalarda endometrial ablasyon da bir seçenek olarak nadiren kullanılabilir.

Literatürde histeroskopik polipektomi sonrası EP nüksü polip yapısı, kullanılan teknik ve rezeksiyon yöntemi, mevcut polip sayısı ve hastanın takip süresine bağlı olarak %0-%43,6 arasında bildirilmektedir (124,129,136-140). Bu oran uzun süreli

tamoksifen kullanımı olan hastalarda %7,7 olarak bildirilmiş olup ilaç kullanım süresi arttıkça tekrarlama riskinin de arttığı izlenmiştir (141). EP gelişiminde risk faktörleri olan yaş, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi unsurların nüks insidansını etkilemediğini ifade eden çalışmalar mevcuttur (124). EP rekürrensinde proliferasyon/apoptoz dengesindeki bozulmanın da patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir (138).

2.3. LEVONORGESTREL SALINIMLI RAHİM İÇİ SİSTEM (LNG-RİS)

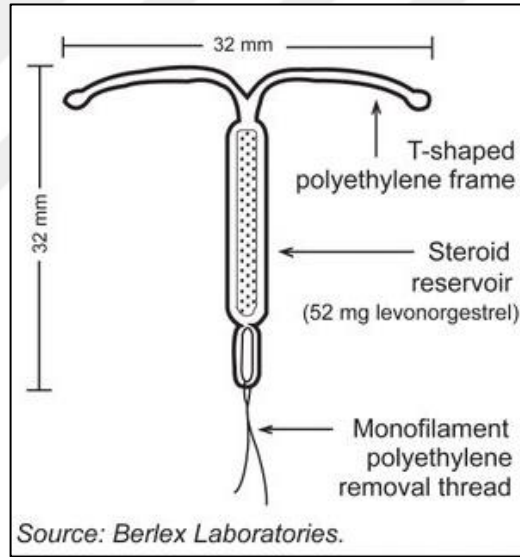
Levonorgestrel salımlı rahim içi sistem (LNG-RİS); güvenilir, yüksek etkili, uzun süreli ve geri dönüşümlü bir kontraseptif yöntemdir.

LNG-RİS'lerle ilgili ilk yayın rhesus maymunlarındaki çalışmalar üzerine 1979'da yapılmış olup ilk insan çalışmaları 1980'de yayınlanmıştır (142). 1980'lerin başında kanama üzerine etkisi ile ilgili ilk çalışmalar yayınlanmıştır (143). Daha sonra ilk olarak 1993'te salınımı 20µg/gün 52mg'lık LNG-RİS Finlandiya'da, 2000'de Amerika Birleşik Devletlerinde, ardından farklı zamanlarda dünya çapında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) onayı alarak satışa sunulmuş (LNG-RİS 20, 52 mg; Mirena®; Bayer AG, Leverkusen, Almanya) (144). Dünya çapında 120'den fazla ülkede kontraseptif amaçlı ve menstrüel kanamaya yönelik, ayrıca bazı ülkelerde HRT'de endometriumu koruma amaçlı kullanılmaktadır (144,145).

Levonorgestrel (LNG) preparatları içinde dünyada en yaygın olarak kullanılan LNG-RİS 20; preparat adı ile Mirena®; hormonal salınım oranını düzenlemeye yarayan ve salınım hızını kontrol eden bir membranla kaplanmış, 52 mg LNG içeren bir polimer silindirden oluşan T şeklinde bir cihazdır (**Şekil-13**). Bu araç X-ray cihazlarda görünürlüğü sağlayan baryum sülfat içermektedir. Ancak yine de diğer RİA'lara göre ultrasonografide görülmesi daha zordur. Cihazın dikey gövde kısmı LNG içermekte ve salınımını yapmaktadır. Yatay kollar ise esnek bir yapıda olup bu sayede uterin kontraksiyonlarla cihaz da esneyebilmektedir. Cihazın alt ucunda, daha sonra Mirena®'nın çıkarılmasında kullanılacak olan monofilaman ipler bulunmaktadır. LNG, cihazın tüm kullanım ömrü boyunca sürekli olarak salınmaktadır. İlk yıl kullanımında günlük salınım yaklaşık 20 µg'dır. 5 yılın sonunda

bu salınım değeri yaklaşık %50 azalarak 11 µg/gün ve 8 yılın sonunda 7 µg/gün'e düşmektedir (146,147).

5 yıl olarak belirlenmiş olan Mirena® kullanım süresinin uzatılmasına yönelik Aralık 2016'da başlayıp Nisan 2022'de sonlanan, 364 katılımcının dahil edildiği bir klinik araştırma yapılmıştır (*Mirena Extension Trial-MET*) (147). Yapılan bu çok merkezli araştırmanın sonucunda Mirena®'nın kontraseptif amaçlı kullanımının 5. yıldan sonra 6, 7 ve 8. yıllarda da yüksek güvenlikle devam ettiği gösterilmiştir. Bu sonuç başka çalışmalarla da desteklenmiştir (148). Çalışmada aynı zamanda Mirena®'nın ağır menstrüel kanamaya olan etkisini de gözlemlemek için bir subgrup oluşturulmuş ve aynı şekilde etkinliğin devam ettiği görülmüş olsa da bu subgrubun sayısının ve verilerinin yetersiz olması nedeniyle kanama tedavisi için hala önerilen süre 5 yıldır. Bu konuyla ilgili ileri çalışmalar önerilmektedir (145,147).



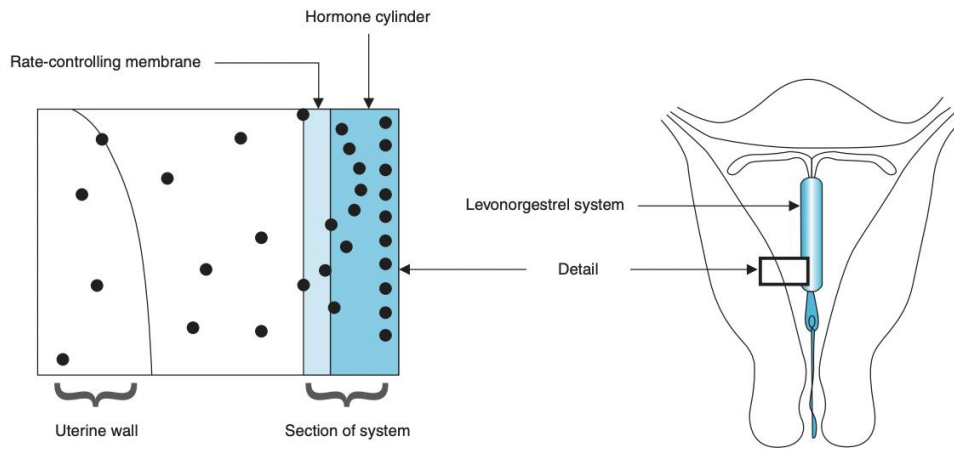
Şekil 13. Levonorgestrel salımlı rahim içi sistem (LNG-RİS 52 mg; Mirena®, Bayer, Turku, Finlandiya)

Mirena® kontrasepsiyon dışında; idiopatik menoraği tedavisinde, östrojen replasman tedavisi sırasında endometrial hiperplazinin önlenmesinde endikedir. Ülkemizde Mirena® prokpektüsünde yer alan kontrasepsiyon dışı endikasyonlarda

Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından ödenmektedir. Mirena®, N.92 ICD kodu ile idiopatik menoraji endikasyonunda geri ödenmektedir. 30.12.2020 tarihinde yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) güncellemesine göre; *Levonorgestrel etkin maddeli ürünün AUK’de kullanımı öncesi, intrauterin organik patolojilerin ve kanserlerin ekartasyonu için TV-USG veya endometrial biyopsi veya ofis H/S ya da SİS yapılması, kadın hastalıkları ve doğum uzman hekimleri tarafından düzenlenen sağlık raporuna istinaden kadın hastalıkları ve doğum uzman hekimlerince uygulanması halinde bedeli kurumca karşılanmaktadır.*

2.3.1. Farmakokinetik

İntrauterin cihazdan salınan LNG endometrium bazal takabasındaki kapiller ağ ile hızla emilerek sistemik dolaşıma geçmektedir (149) (Şekil-14). LNG-RİS takıldıktan 15 dakika sonra kanda LNG saptanmıştır (150). Sonraki birkaç saatte bireyler arası değişimle birlikte 158-1589 nmol/l aralığında seyrederek maksimum plazma seviyesine ulaşmaktadır. Bu değer ilk haftalarda plato çizip ardından düşmektedir (151). Yapılan bir çalışmada 1. ayın sonunda serum LNG değeri ortalama 490 nmol/l, 6. ayın sonunda ise bu değer ortalama 320 nmol/l olarak izlenmiştir (151). Başka bir çalışmada ise yerleştirdikten sonraki 3. ayda ortalama 142±46 ng/l, 48. ayın sonunda ise 81±22 ng/L olarak izlenmiştir (152). Serum konsantrasyonları diğer sistemik kontraseptiflere göre daha düşük seyretmektedir (143,152). LNG-RİS kullanan kadınlarda endometrial LNG konsantrasyonu, plazmadaki konsantrasyondan 1000 kat daha yüksek izlenmiştir (153,154).



Şekil 14. LNG-RİS'ten levonorgestrel salınımı (149)

LNG, dolaşımında seks hormon bağlayıcı globüline (sex hormone binding globulin-SHBG) bağlanarak inhibitör etki göstermektedir (155). Kullanıma bağlı anovulatuvar sikluslar izlenen hastalarda SHBG ve LNG seviyeleri yüksek seyretmektedir (142,151).

2.3.2. Etki Mekanizması

LNG, oldukça güçlü bir ikinci nesil progestin olan 19-nortestosterondur. Düşük serum seviyesinin aksine endometriyumda yüksek LNG konsantrasyonu sağlayarak endometrial proliferasyonu baskılamakta, servikal mukusu kalınlaştırmakta, tubal motiliteyi bozmaktadır (156,157). LNG-RİS, kontraseptif etkisini primer olarak servikal mukusu kalınlaşması sonucunda sperm yapısını bozarak veya spermin oosit ile fertilizasyonunu engelleyerek göstermektedir (157). Ayrıca intrauterin yabancı cisme bağlı olarak gelişen steril inflamatuvar yanıt sperm, oosit ve blastokistin apoptozunu hızlandırmaktadır (158). Servikal mukus kalınlaşmasının aynı zamanda pelvik inflamatuvar hastalık (PİH) tablosunun gelişme riskini de azalttığı görülmektedir (144).

Glandular atrofi, stromal desidualizasyon ve endometrial hücrelerde inaktivasyon ile endometriyumda supresyona neden olmaktadır. Bu değişiklikler cihaz takıldıktan sonra 3. aydan itibaren görülmekte olup (159) bu süreçte kanama paterninde bozulmalar görülebilmektedir. Uzun dönemdeki bu etkileriyle menstrüel kanamayı azaltmakta, hatta bazen tamamen durdurabilmektedir (158). Devamlı yüksek doz LNG'ye maruz kalan endometriyumda normalde olan siklik morfolojik değişiklikler görülmemektedir. Ayrıca olası bir fertilizasyon durumunda endometriyumun incelmış olması nedeniyle implantasyon gerçekleşmemektedir (160).

LNG, endometrial hücrelerde insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1)'in ekspresyonunu arttırmakta, bu da IGF-1'i inhibe etmektedir. IGF-1'in mitojenik etkisi olduğu düşünülmekte olup bu inhibisyon ile endometrial proliferasyon baskılanmaktadır (161). Ayrıca LNG plazminojen aktivatör inhibitör-1'i sürekli indüklemekte, bunun da LNG'nin menstrüel kanamaya olan terapötik etkisine katkı sağladığı düşünülmektedir (162).

LNG-RİS kullanımında serum progesterin seviyesi düşük olup ovulasyon inhibisyonu eşiğinin altındadır, bu nedenle diğer pek çok sistemik kontraseptiften farklı olarak kullanan kadınların çoğunda düzenli olarak ovulasyonun devam ettiği görülmektedir (160). Bazı kadınlar daha duyarlı olup bu düşük progesterin seviyelerinde dahi ovulasyon inhibe olabilmektedir (158).

2.3.3. Kontraseptif Etki

LNG-RİS; hasta uyum ve rahatlığını arttıran, yüksek etkili bir kontraseptiftir. Oral kontraseptiflerde olduğu gibi kullanıcının düzenli ilaç kullanmasını gerektirmemekte ve etkinliği kullanıcı uyumundan etkilenmemektedir (163,164). Tüm yaş gruplarında kontraseptif etkisi benzer izlenmiştir (150,165).

Tüm kontraseptif RİA kullanımlarında intra ve ektrauterin gebelik gelişme olasılığı azalmakla birlikte RİA kullanımı sırasında bir gebelik gelişmesi durumunda ektopik gebelik olma olasılığı artmaktadır (166). Bu risk LNG-RİS kullanımı sırasında bakırlı RİA'lara göre çok daha düşük gösterilmiştir (146,167). Bunun LNG-RİS'in doğrudan fertilizasyonu engellemesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. RİA kullanımı sırasında gelişen intrauterin gebeliklerde spontan abort oranlarında artış olduğu bilinmektedir. Klinisyenler arasında gebelik tanısı konulduğunda Mirena® dahil tüm RİA'ların çıkarılmasının gebeliğin devamı için daha faydalı olacağı konusunda fikir birliği mevcuttur (168).

LNG-RİS'in tipik kullanımda başarısızlık oranı yani başka bir deyişle gebelik oranı %0,5'in altında izlenmektedir (158,169,170). Dört klinik çalışma ile 10.000'den fazla kadın yılında, ortalama "Pearl indeksi" [Kontraseptif bir yöntemin 100 kadın yılı (1 kadın yılı=bir kadının 12 menstrüel dönüsü) süre ile kullanımı sonucu izlenen başarısızlık oranı], LNG-RİS için %0,1 olarak gösterilmiştir (171). Cihazın disloke olması veya düşmesi durumunda kontraseptif etki azalmaktadır. LNG-RİS'lerde özellikle takıldıktan sonraki ilk 2 yılda kayma ve düşme görülmektedir (167).

Etkisinin sterilizasyon yöntemlerine benzer olması, avantaj olarak geri dönüşümlü olması öne çıkan özelliklerindedir (172). Tedavi bırakıldıktan sonra etkinliği azalarak endometrial yapı ve fertilité hızla eskiye dönmektedir (173,174).

2.3.4. Kontrasepsiyon Dışı Etki

LNG-RİS, endometrium üzerine zayıf östrojenik etki göstermekte olup bu nedenle kullanımı endometrial patolojilerle ilişkilendirilmektedir (140,170). ACOG, yapılan pek çok çalışmayla LNG-RİS'in idiyopatik menoraji, ağır menstrüel kanama tablosu (HMB), adenomyozis, leiomyomlar, endometriyozis ilişkili pelvik ağrı, dismenore, anemi ve hematolojik patolojilerde menstrüel kan kaybını azaltmada etkinliğinin gösterildiğini ifade etmektedir (175). Bahamondes ve ark. 1980 ile Temmuz 2014 yılları arasında geniş çaplı literatür taramaları sonucu LNG-RİS'in endometrial hiperplazi, endometrium kanseri, tamoksifen kullanan hastalarda EP, adenomyozis ve endometriyozise bağlı ağrı üzerine etkili de olduğu sonucuna varmışlardır (176).

LNG-RİS'in özellikle tamoksifen kullanımı olan hastalarda EP insidansında önemli bir azalma sağladığı izlenmiştir (9,177). Randomize bir çalışmada LNG-RİS denemesi gözlem grubu ile karşılaştırıldığında tamoksifen kullanan hastalarda progestojenik baskılama yoluyla azalan endometrial kalınlığın polip gelişimini azaltmada bir faktör olabileceğini görülmüştür (9). Bu çalışmada 4,5 yıllık dönemde gözlem grubunda 8 yeni polip, LNG-IUS grubunda 3 yeni polip rapor edilmiştir. Bu tedavi amaçlı yapılan çalışmada, LNG-RİS grubunda polip rapor edilmiş olan 1 hastaya LNG-RİS takılamamış olup diğer 2 hasta yan etkiler nedeniyle kendi istekleri ile LNG-RİS'i çıkarttırmıştır.

LNG-RİS'in Bcl-2 ve Ki-67 ekspresyonunu azaltarak endometriuma etki ettiği görülmekte olup poliplerin gelişimini engellemesinin ve polip regresyonunu sağlamanın muhtemel olduğu düşünülmektedir (178).

2.3.5. Mirena® Uygulaması

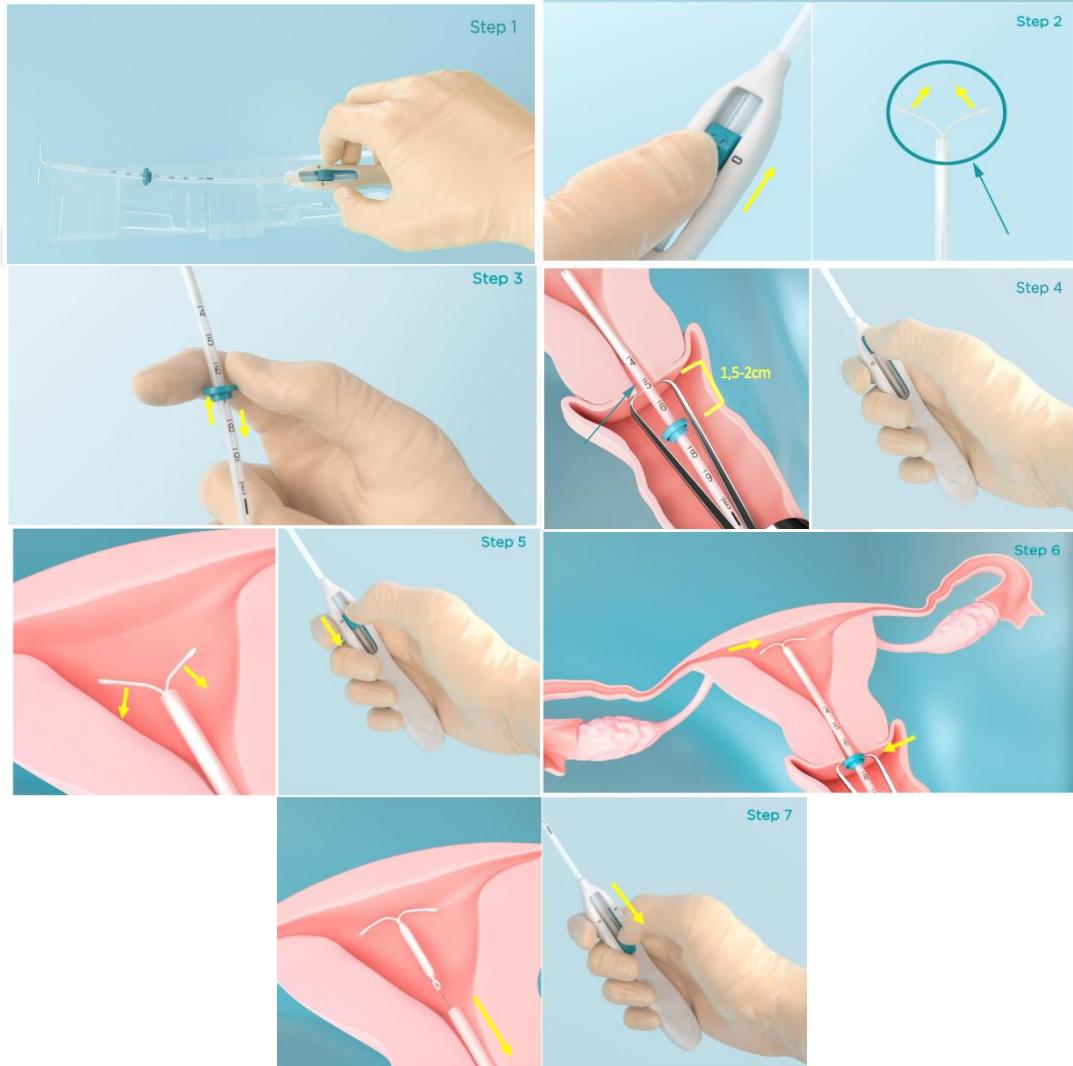
Uygulamanın menstrüel siklusun ilk 10 gününde ve kanamanın son gününden 5 günden uzun süre geçmeden önce yapılması önerilmektedir. Amenoreik hastalarda (gebelik ekarte edildikten sonra) veya mevcut cihaz yenisi ile değiştirilecekse siklusun herhangi bir günü uygulama yapılabilir (150). İlk trimester abortlarından hemen sonra uygulanabilmektedir. Postpartum dönemde uterin involüsyon tamamlanana kadar, en az 6 hafta uygulama ertelenmelidir. İnvölüsyonun gecikmesi

durumunda bu süreç 12 haftaya kadar uzatılabilmektedir. Bu dönemde perforasyon riski artmaktadır, uygulamada dikkat olunmalıdır.

Mirena® uygulaması diğer RİA'lerden farklı olup eğitim ve tecrübe gerektirmektedir. Aseptik şartlarda takılmalıdır. Uygulama öncesi gerekirse paraservikal lokal anestezi uygulaması yapılabilir. Uygulamadan 12 saat öncesinde 200 µg Misoprostol vajinal/oral kullanımı da servikal dilatasyonu sağlayarak uygulamayı kolaylaştırabilmektedir.

Steril şartlar ve ekipmanlar sağlanıp hasta jinekolojik muayene için uygun litotomi pozisyonuna alındıktan sonra Mirena® paketi steril olarak açılır, steril eldiven ile paketten çıkarılır (**Şekil-15.1**). Çapı 4,4mm olup diğer RİA'lerden farklı olarak esnek bir yerleştirme tüpü içinde, doğru yatay bir konumda ve tek adımda yerleştirmeye hazır durumdadır. Yerleştirme tüpü üzerinde santimetre işaretlemesi bulunmaktadır. Mirena®'yı yerleştirme tüpüne yüklemek için üzerindeki sürgü ileri doğru en sona kadar ilerletilir (**Şekil-15.2**). Sürgü geriye doğru çekilmemelidir. Geriye çekildiğinde Mirena® serbestleşerek bir daha yüklenebilmesine ve yerleştirilmesine engel olacaktır. Yüklemeden sonra tüp üzerindeki sürgü en ilerde tutulurken işaretleme halkası önceden ölçülen fundus derinliğine denk gelecek şekilde ayarlanır (**Şekil-15.3**). Spekulum yerleştirildikten sonra tenekulum yardımı ile serviks anterioru (retrovert uteruslarda ise posterioru) tutulur ve hafif traksiyona alınır. Bu sayede uterusun pozisyonu düzleştirilir. Yerleştirme tüpü işaretleme halkası serviksten 1,5-2 cm uzakta kalana kadar uterin kaviteye doğru ilerletilir (**Şekil-15.4**). Tüp uterin fundusa dayandırılmamalıdır. Ardından sürgü geriye doğru çekilir ve Mirena®'nın kolları bu sayede açılır (**Şekil-15.5**). Kolların tamamen açılması için 10 saniye beklenmelidir. Sonrasında işaret halkası servikse değene kadar tüp fundusa doğru ilerletilir (**Şekil-15.6**). Direnç ile karşılaşıldığında zorlanmamalıdır. Yerleştirici sabit tutularak sürgü tamamen geriye çekilir ve Mirena® bu sayede kavitede serbestleşmiş olur (**Şekil-15.7**). Yerleştirme tüpü nazıkçe geriye doğru çekilir ve serviksten 2-3- cm mesafede olacak şekilde ipler kesilir. Uygulama sonrası TV-USG ile Mirena® yerleşimi kontrol edilmelidir. Hasta 4-6 hafta arasında tekrar kontrole çağrılarak vajinal muayenede ipler ve TV-USG ile kavitede yerleşimi tekrar değerlendirilmelidir. Ardından hastalar bir şikayetleri olmadığı takdirde rutin yıllık takibe alınmalıdır.

Kullanım süresinin sonunda, hasta talebi ile veya herhangi bir nedenle Mirena® çıkarılmak isteniyorsa öncesinde gebelik ekarte edilmelidir. Ardından yine steril şartlar sağlanarak vajinal muayenede ipler forseps ile tutulur ve nazikçe dışarı çekilir. Elastik yapısı sayesinde cihaz dokulara zarar vermeden tek seferde çıkarılabilmektedir. Cihaz çıkarıldıktan sonra tek parça olduğu teyit edilmeli ve hastaya gösterilmelidir.



Şekil 15. Mirena® uygulaması (7 aşamalı)

2.3.6. Yan Etki ve Komplikasyonlar

Uygulama sonrasındaki birinci yılda menstrüel kanamanın azalması veya durması beklenmekte olup (179) bu durum öncesinde hastaya ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Bu durumdan rahatsızlık duymayan kadınlarda LNG-RİS memnuniyeti yüksek izlenmektedir (180). LNG-RİS'in bilinen en yaygın yan etkisi kanama

paterninde değişikliklere yol açmasıdır. Genellikle damlama şeklinde vajinal kanama olduğu bildirilmektedir. Kanama paternindeki bu değişikliğin PR azalmasına istinaden progesteron bağımlı prostoglandin dehidrogenaz aktivitesinin azalması ve vasküler frajilitenin artmasına bağlı gelişebileceği düşünölmektedir (7).

En ciddi komplikasyonu ise uterin perforasyondur. Mirena® uygulaması sırasında uterin perforasyon 1000'de 0-1,3 olarak bildirilmiştir (145,181). Perforasyonlar genellikle asemptomatik seyretmekte olup çoğunluğu uygulama sırasında meydana gelmekle birlikte %10'dan azı anında tanı almaktadır (182).

Gebelik durumunda kullanımı kontredike olup postkoital acil kontrasepsiyonda kullanımı önerilmemektedir. Son 3 ay içerisinde postpartum endometrit öyküsü veya septik abort öyküsünde de yine kullanılması önerilmemektedir. Postpartum ve laktasyon dönemindeki kadınlarda perforasyon riski artmış olup uygulamada dikkat edilmelidir (181).

Sadece progesteron içeren kontraseptiflerin tümü overlerde fonksiyonel kist insidansını arttırmaktadır (183). LNG-RİS için de bu durum geçerlidir. Progesteron ile ilişkili fonksiyonel kistlerin takibinde konservatif yaklaşımlar önerilmekte olup bu kistler genellikle spontan rezolüsyona uğramaktadır (184). LNG-RİS kullanımı sırasında bu durum akılda tutulmalıdır.

RİA'ların PİH riskini arttırdığı bilinmekle birlikte bu risk uygulama sonrası ilk ayda ve özellikle cinsel yolla bulaan enfeksiyon varlığında artmaktadır (166). Uygulama mevcut tüm vajinal ve servikal enfeksiyonların tedavisinden sonraya bırakılmalıdır (150). Akut PİH veya PİH öyküsü sonrasında intrauterin gebelik olmaması halinde uygulama önerilmemektedir.

Etiyolojisi bilinmeyen AUK; konjenital veya kazanılmış uterin anomali; mevcut endometrium kanseri, serviks kanseri, meme kanseri ve malign gestasyonel trofoblastik hastalık durumlarında kullanımı önerilmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. YÖNTEM

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06/07/2022 tarih ve E2-22-2104 no'lu karar ile etik kurul onayı alınmıştır. (EK-1)

Çalışmamız retrospektif olup çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği jinekoloji polikliniği ve kadın doğum acil servislerine Ocak 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasındaki başvurularında EP ön tanısı ile polipektomi yapılan ve patoloji sonucu EP olarak raporlanan hastalar dahil edilmiştir.

Biz bu çalışmamızda polipektomi sonrasında uygulanan LNG-RİS'in EP rekürrensine olan etkisini araştırmayı planladık.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışma grubu; belirlenen tarih arasında başvurarak EP ön tanısı ile histeroskopik polip ve/veya endometrial örnekleme ile polipektomi yapılan; ardından sonraki 1 ay içinde patoloji sonucuna istinaden (endometrial polip) LNG-RİS (Mirena®) uygulanmış reproduktif dönemdeki hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise polipektomi işlemi sonrası LNG-RİS uygulanmamış hastalardan oluşmaktadır. LNG-RİS uygulaması polipektomi sonrası yapılmış olup hastanemizde Mirena® raporu SUT'ta yer alan koşullara uygun olarak çıkarılmaktadır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri; hastaların reproduktif dönemde olması ve histeroskopik ve/veya endometrial örnekleme patoloji sonucunun endometrial polip olması olarak belirlenmiştir.

Hastaların patoloji sonucunun atipili endometrial hiperplazi ve/veya atipili EP olması; hastanın menopozal dönemde olması, ek jinekolojik patolojilerinin (endometriozis, uterin leiomyomu, adenomyozis gibi) olması; hematolojik hastalığının olması; tamoksifen/hormonal kontrasepsiyon/steroid/antikoagülan tedavisi alması; anormal Pap smear sonucunun olması, hastane elektronik bilgi

sistemindeki verilerin yetersizlik olması çalışma dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. 14 hastanın polipektomi sonucu patoloji raporu atipili EP olarak sonuçlanması nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir.

Belirlenen tarihler arasında histeroskopi ve/veya endometrial örnekleme yapılmış olan hastaların, hastane bilgi yönetim sisteminde (HBYS) yer alan tıbbi kayıtları ICD kodları (*N.84 Kadın genital yol polipi, N.91 Menstrüasyonun aşırı, sık ve düzensiz olması, N.93 Anormal uterus ve vajina kanamaları diğer*) dikkate alınarak taranmıştır. Bunlar içerisinde işlem sonrası patoloji sonucu endometrial polip olarak raporlanan hastalar ayrılarak çalışma kriterlerini karşılayan hastalar seçilmiştir. Polipektomi sonrası hastaların 12 ila 18 aylık takipleri incelenmiştir.

Takip sürecinde bu hastaların 28'i gebe kalması, 32'si AUK ve/veya benign uterin patolojilere bağlı uterin cerrahi geçirmesi (histerektomi, miyomektomi gibi), 6'sı takip sürecinde malign hastalık tanısı alması, 4'ü yaşamını yitirmesi, 51'i polipektomi sonrası takibi bırakması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

Dahil edilen hastalar içerisinde 42'sine polipektomi sonrası LNG-RİS uygulandığı kaydedilmiş olup bunlardan 3'ü takip sürecinde cihazın spontan veya kanamaya bağlı disloke olması/düşmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Takip sürecinde 1 hasta LNG-RİS'e bağlı gelişen *emosyonel semptomları olduğunu belirterek* ve amenore tablosu nedeniyle kendi isteği ile cihazı çıkarttırmış olup çalışmadan çıkarılmıştır.

Sonuçta takip sürecinde çeşitli sebeplerle çıkarılan hastalar sonrasında çalışma grubu (polipektomi sonrası Mirena®) 38, kontrol grubu (polipektomi sonrası takip) ise 100 hasta olmak üzere çalışmada toplam 138 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların başvuru ve takip sürecindeki anamnez bilgilerine, demografik bilgileri [yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ kg/m²)], gravide-parite-yaşayan-abortus-küretaj sayıları, tıbbi geçmişleri (obstetrik/jinekolojik öykü ve cerrahi geçmiş dahil), medikal tedavilerine HBYS'den ulaşılarak bilgiler dokümanete edilmiştir.

Hastaların polipektomi öncesinde ve sonrasındaki hastaneye başvuru nedeni; yapılan muayene bulguları; menstrüel durumu; AUK şikayeti olup olmadığı; AUK varsa sıklığı, süresi, düzenliliği ve miktarı; hemoglobın (Hb) ve hematokrit (Hct) değerleri; yapılan görüntülemelerin raporları (yapıldıysa TV-USG, SİS, ofis ve operatif H/S); patoloji raporları (endometrial örnekleme, polip rezeksiyonu); LNG-RİS uygulanıp uygulanmadığı kaydedilmiştir. Polip rezeksiyonu sonrası 12 ila 18 aylık süreçteki takipleri HBYS üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Polipektomi sonrası EP rekürrensinden şüphelenilmesi üzerine (TV-USG'de hiperekojen odak izlenmesi gibi.) SİS ve/veya H/S ve/veya endometrial örnekleme sonucuna göre polip izlenen hastalar rekürrens olarak kabul edildi.

Hastaların AUK şikayetleri FIGO-AUK Sistem 1'e ve PBAC skorlamasında yer alan kriterlere istinaden göre değerlendirilmiştir. FIGO-AUK Sistem 1'e göre (**Tablo-1**) kanama hacminin >80 ml, sıklığının <24 gün, süresinin >8 gün olması, intermenstrüel kanama olması, hastanın hayat kalitesini olumsuz olarak etkilediğini ifade etmesi kanamanın artmış olduğunu göstermektedir (2). Hasta anamnezlerine istinaden kriterlerden 1 veya daha fazlasını karşılayan hastaların anormal uterin kanaması olduğu kabul edilmiştir. PBAC kriterlerinde yer alan her bir tamamen dolu ped için 20, tamamen dolu tampon için 10, pıhtı için 5, akış epizodu için 5 puan olmak üzere skorlama hasta anamnezlerine istinaden yapıldı. 100 puan ve üzeri artmış menstrüel kanama olarak kabul edildi. Polipektomi sonrası süreçte de hastaların kanama şikayetlerini değerlendirmek için yine bu kriterler kullanılmıştır.

Çalışmamız için Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarlarında değerlendirilmiş olan parametreleri incelenmiş olup hastaların hemoglobın ve hematokrit sonuçları dökümente edilmiştir. Yetişkin kadınlar için normal hemoglobın değeri 11,6 ila 15 g/dl, normal hematokrit değeri için %35,5 ila 44,9 olarak değerlendirilmektedir (185).

Çalışmamızın birincil sonucu polipektomi sonrası LNG-RİS uygulanan ve uygulanmayan gruplarda 12 ila 18 ay içinde EP rekürrensini kontrol edilmesi olarak belirlenmiştir. İkincil sonuç ise hastaların polipektomi öncesi ve sonrası AUK şikayeti olup olmadığı ve hemoglobın düzeylerinin değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir. Takip sürecinde AUK şikayeti olan olguların pelvik muayene, transvajinal ultrason

ve/veya SİS, ofis H/S ve endometrial biyopsi sonuçları incelenmiştir. LNG-RİS'e sekonder olabilecek kanamalar göz ardı edilmiştir.

3.4. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

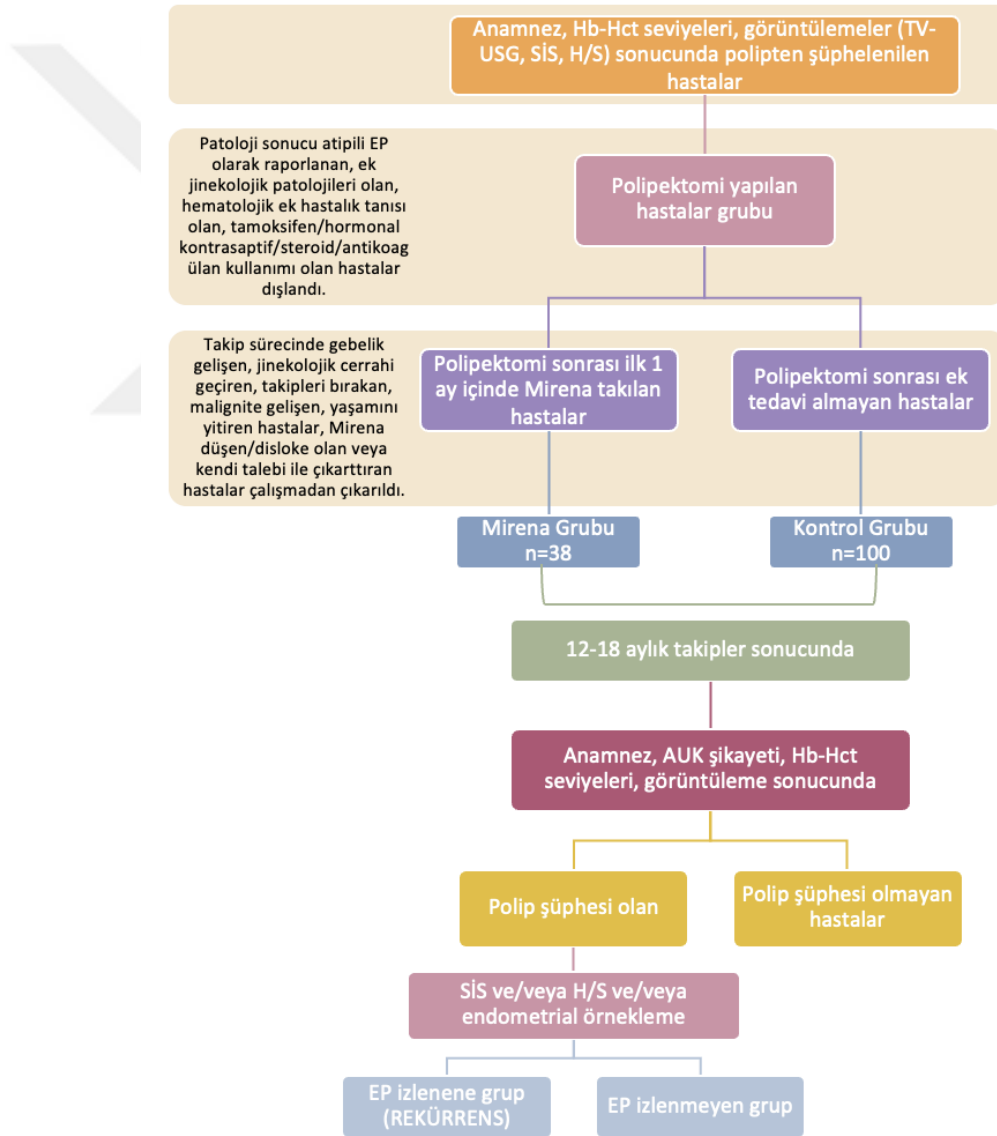
Çalışmamız retrospektif olarak yapılmış olup hastalara uygulanmış olan laboratuvar tetkik, görüntüleme, tanı ve tedavi yöntemleri HBYS üzerinden incelenmiştir. Çalışmamızın hastaneye ek maliyeti olmamıştır.

3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıp dağılmadığı histogramların görsel analizi ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan sürekli veriler ortalama ve standard sapma (SS) ile, normal dağılmayan sürekli veriler ise ortanca ve çeyrekler arası değer (ÇAA) ile gösterilmiştir. Kategorik veriler ise frekans ve yüzde (%) ile raporlanmıştır. Normal dağılıma uyan veya uyduğu varsayılan sürekli veriler, iki bağımsız grup arasında karşılaştırılırken bağımsız t-testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler ve veri görselleştirmesi için SPSS versiyon 22.0 (IBM, New York, ABD) programı kullanılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği jinekoloji polikliniği ve kadın doğum acil servislerine Ocak 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasındaki başvurarak endometrial polipektomi yapılan, çalışma dahil etme ve takip kriterlerini karşılayan 138 sayıda hasta dahil edilmiştir. Bunların 38'i polipektomi sonrasında 1 ay içinde LNG-RİS (MIRENA®) uygulanmış olan çalışma grubunu; 100'ü ise polipektomi sonrası takip edilen kontrol grubunu oluşturmaktadır.



Şekil 16. Çalışma şeması

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 43,2 (SS 5,3) saptanmıştır. Bu grupta ortalama gravida 2,6 (SS 1,7), parite 2,1 (SS 1,4), yaşayan 2,0 (SS 1,4), abortus 0,5 (SS 0,9), vajinal doğum 1,5 (SS 1,5) ve sezaryen 0,5 (SS 0,8) olarak izlenmiştir. Ortalama boy 162,1 cm (SS 5,0), kilo 77,4 kg (SS 10,2) ve vücut kitle indeksi (VKİ, kg/m²) 29,5 (SS 3,8) olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların antropometrik ve demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların yaş, doğum ve antropometrik özellikleri

	Ortalama	SS
Yaş	43,2	5,3
Gravida	2,6	1,7
Parite	2,1	1,4
Yaşayan	2,0	1,4
Abortus	0,5	0,9
NDK	1,5	1,5
Sezaryen	0,5	0,8
Boy	162,1	5,0
Kilo	77,4	10,2
Vücut Kitle İndeksi	29,5	3,8

54 (%39,1) hastada kronik hastalık saptanmışken en sık rastalanan 3 hastalığın 18 (%13,0) hastada hipertansiyon, 16 (%11,6) hastada hipotiroidi ve 9 (%6,5) hastada diabetes mellitus olduğu görülmüştür. Ayrıca 7 (%5,1) hastada anemi izlenmiştir.

Polipektomi sonrası EP rekürrensinden şüphelenilmesi üzerine (TV-USG'de hiperekojen odak izlenmesi gibi.) SİS ve/veya H/S ve/veya endometrial örnekleme sonucuna göre polip izlenen hastalar rekürrens olarak kabul edildi. Tarafımızca polipektomi yapıldıktan sonra gelişen nükslerin takiplerimizde ortalama 1,3 yılda geliştiği görülmüştür. Kontrol grubundaki 100 hastadan 20 (%20) hastada ve Mirena grubunda ise 38 hastadan 1 (%2,6) hastada EP rekürrensi izlenmiş olup polipektomi sonrası Mirena kullanan hastalarda EP rekürrensi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001). Ayrıca Mirena uygulaması yapılan 4 hastada ise önceki takiplerinde rekürrens öyküsü mevcut olup Mirena kullanımı sonrası rekürrens izlenmemiştir.

EP ön tanısı sürecinde hastalara yapılan TV-USG bulguları incelendiğinde 1 (%0,7) hastada herhangi bir bulguya rastlanmadığı, 45 (%32,6) hastada düzensiz endometrium görünümü, 11 (%8,0) hastada endometriumda kistik görünüm ve 81 (%58,7) hastada hiperekojen odak izlenmiştir. Polip boyutları incelendiğinde ise 55 (%39,9) hastada 1 cm altı, 56 (%40,6) hastada 1-3 cm, 1 (%0,7) hastada 3 cm üstü ve 26 (%18,8) hastada ise multipl polipler saptanmıştır.

Polipektomi sonrası takip TV-USG bulguları incelendiğinde ise 107 (%77,5) hastada EP izlenmediği, 6 (%4,3) hastada düzensiz endometrium görünümü, 1 (%0,7) hastada endometriumda kistik görünüm, 16 (%11,6) hastada ise hiperekojen odak saptanmışken 8 (%5,8) hastada takiplerde TV-USG yapılmadığı görülmüştür.

Tablo 5. Başvuru ve polipektomi sonrası TV-USG bulguları

	Başvuruda		Polipektomi sonrası	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
İzlenmemiş	1	0,7	107	77,5
Düzensiz endometrium	45	32,6	6	4,3
Kistik görünüm	11	8,0	1	0,7
Hiperekojen odak	81	58,7	16	11,6
Yapılmamış	0	0	8	5,8

Polipektomi sonrası 12-18 aylık takip sürecinde Mirena grubunda 1 (%2,6) hastada düzensiz endometrium görünümü, 1 (%2,6) hastada hiperekojen odak izlenmiş olup bu gruptaki hastalardan 35'inde (%92,1) polibi düşündüren ultrasonografik bulguya rastlanmamıştır. Kontrol grubunda 5 (%5,0) hastada düzensiz endometrium görünümü, 1 (%1,0) hastada endometriumda kistik görünüm, 15 (%15,0) hastada hiperkojen odak izlenmiş olup 72 (%72,0) hastada polibi düşündüren ultrasonografik bulguya rastlanmamıştır.

Tablo 6. Gruplar arasında polipektomi sonrası TV-USG sonuçları

Polipektomi sonrası takip		
	Mirena Grubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=100)
İzlenmemiş	35 (%92,1)	72 (%72,0)
Düzensiz endometrium	1 (%2,6)	5 (%5,0)
Kistik görünüm	0 (%0)	1 (%1,0)
Hiperekojen odak	1 (%2,6)	15 (%15,0)

Salin infüzyon sonografisinin (SİS) ilk başvuruda 2 (%1,4) hastaya yapılip polip görünümü izlendiği, polipektomi sonrası takipte ise 1 (%0,7) hastaya yapılip yine EP görünümü izlendiği görüşmüştür. Başlangıçta 60 (%43,5) hastaya ofis H/S uygulanmış ve bunlardan 57 (%95,0) hastada EP izlenmiştir.

Tablo 7. Salin infüzyon sonografi ve ofis H/S uygulanan hastalar ve sonuçları

	Başvuruda SİS		Polipektomi sonrası SİS		Başvuruda ofis H/S		Polipektomi sonrası ofis H/S	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
İzlenmiş	2	1,4	1	0,7	57	41,3	10	7,2
İzlenememiş	0	0	0	0	3	2,2	4	2,9

Polipektomi sonrası 12-18 aylık takip sürecinde EP'den şüphelenilmesi sonucu 14 (%10,1) hastaya ofis H/S uygulanmıştır. Bunların 13'ü hasta kontrol grubundan olup bunların 10 (%76,9) tanesinde polip ile uyumlu görünüm izlenmiş, Mirena grubundaki 1 hastada ise ofis H/S'de polip izlenmemiştir.

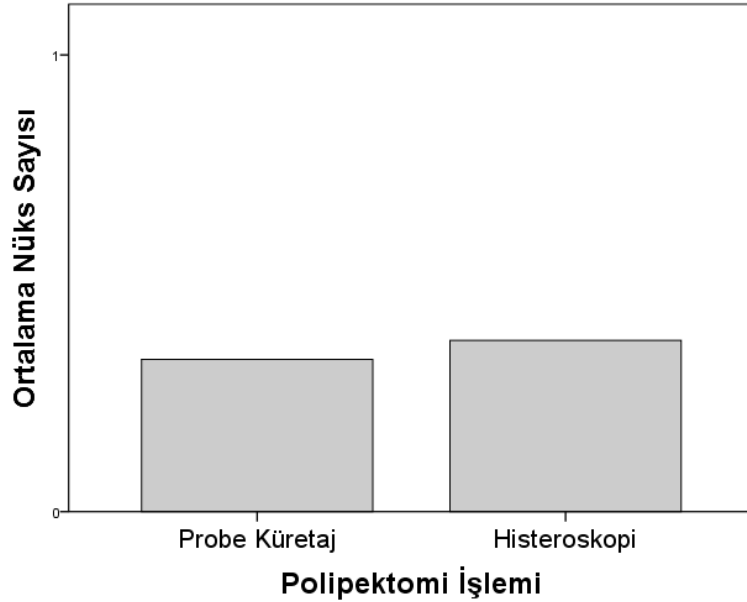
Tablo 8. Gruplar arasında polipektomi sonrası ofis H/S sonuçları

Polipektomi sonrası takip		
Ofis H/S'de EP	Mirena Kullanan (n=1)	Mirena Kullanmayan (n=13)
İzlenen	0 (%0)	10 (%76,9)
İzlenmeyen	1(%100,0)	3 (%23,1)

EP ön tanısından sonra polipektomi işlemi 42 (%30,4) hastada endometrial örnekleme, 96 (%69,6) hastada ise operatif H/S ile gerçekleştirildiği görülmüştür. Probe küretaj ve H/S grupları arasında nüks sayıları karşılaştırıldığında; probe küretaj yapılan grup (ortalama 0,3, SS 0,6) ile histeroskopi yapılan grup (ortalama 0,4, SS 1,0) arasında nüks sayılarında çalışmamızda anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,799$).

Tablo 9. Probe küretaj ve histeroskopi grupları arasında nüks sayısının karşılaştırılması

	Nüks Sayısı	p
Probe Küretaj	0,3 (0,6)	0,799
Histeroskopi	0,4 (SS 1,0)	



Şekil 17. Probe küretaj ve histeroskopi grupları arasında nüks sayısının karşılaştırılması.

Hastaların hemoglobin (Hb) değerleri incelendiğinde ilk başvuruda ortalama 11,4 gr/dl (SS 1,9), polipektomi sonrası 12-15. ay takiplerde ortalama 9,8 gr/dl (SS 5,3), 15-18. ay takiplerde ortalama 9,2 gr/dl (SS 6,0) olarak bulunmuştur. Hematokrit (Hct) değerleri incelendiğinde ilk başvuruda ortalama %35,5 (SS 4,8), polipektomi sonrası 12-15. ay takiplerde ortalama %38,4 (SS 4,0), 15-18. ay takiplerde ortalama %39,6 (SS 4,1) olarak bulunmuştur. Toplam 19 (%13,8) hastaya polipektomi öncesi kan transfüzyonu yapıldığı görülmüştür.

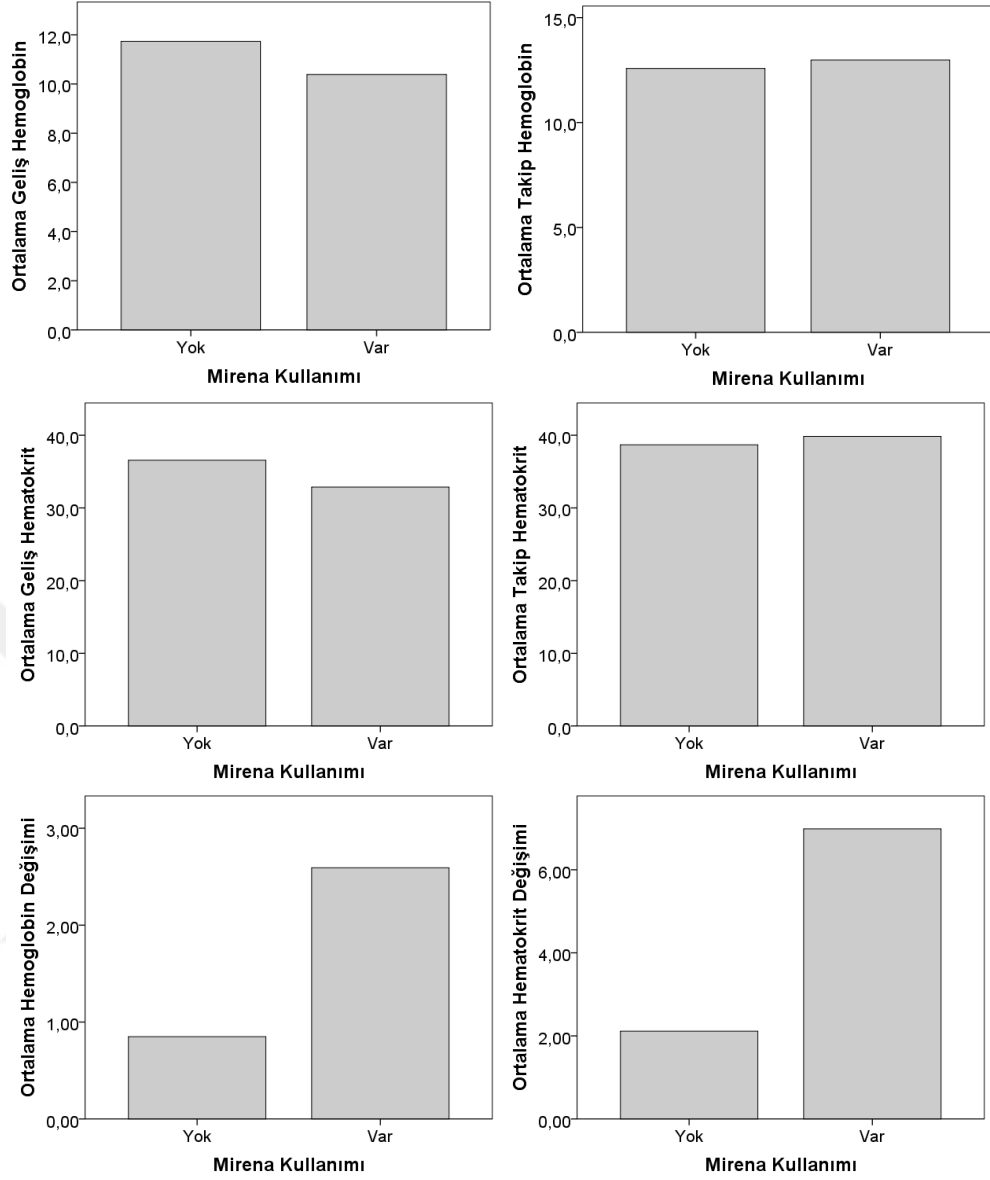
Tablo 10. Hastaların başvuru, polipektomi sonrası 12-15. ay, 15-18. ay ve 12-18. ay ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri

	Ortalama	SS
Hemoglobin (gr/dl): Başlangıç	11,4	1,9
12-15. ay	9,8	5,3
15-18. ay	9,2	6,0
12-18. ay	12,7	1,4
Hematokrit (%): Başlangıç	35,5	4,8
12-15. ay	38,4	4,0
15-18. ay	39,6	4,1
12-18. ay	39,0	3,7

Hastaların polipektomi sonrası 12-18. aydaki takip süreçlerindeki Hb ve Hct değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise Hb değerleri Mirena grubu (ortalama 13,0 gr/dl, SS 1,5) ve kontrol grubu (ortalama 12,6 gr/dl, SS 1,4); Hct değerleri Mirena grubu (ortalama %39,9, SS 4,2) ve kontrol grubu (ortalama %38,7, SS 3,4) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,137$, $p=0,096$). Değerlerdeki değişim incelendiğinde ise Hb artışı Mirena grubunda (ortalama 2,6 gr/dl, SS 1,9), kontrol grubuna göre (ortalama 0,8 gr/dl, SS 1,4); Hct artışı Mirena grubunda (ortalama %7,0, SS 5,1), kontrol grubuna göre (ortalama %2,1, SS 3,7) daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$). Bu veriler Tablo-11’de gösterilmektedir.

Tablo 11. Mirena grubu ve kontrol grubunda hemoglobin ve hematokrit başvuru ve polipektomi sonrası takip ile değişimleri

	Mirena Grubu	Kontrol Grubu	p
Hemoglobin geliş (gr/dl)	10,4 (2,2)	11,7 (1,6)	0,001
Hemoglobin takip (gr/dl)	32,8 (5,7)	36,6 (4,1)	0,001
Hematokrit geliş (%)	13,0 (1,5)	12,6 (1,4)	0,137
Hematokrit takip (%)	39,9 (4,2)	38,7 (3,4)	0,096
Hemoglobin değişim (gr/dl)	2,6 (1,9)	0,8 (1,4)	<0,001
Hematokrit değişim (%)	7,0 (5,1)	2,1 (3,7)	<0,001



Şekil 18. Mirena grubu ve kontrol grubunda hemoglobin (gr/dl) ve hematokrit (%) geliş ve takip ile değişimleri

EP saptanmış olan hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde 25 (%18,1) hastada 15 günden uzun süren kanama, 23 (%16,7) hastada 7-10 gün arasında süren kanama, 22 (%15,9) hastada 10-15 gün arasında süren kanama, 16 (%11,6) hastada lekelenme, 15 (%10,9) hastada sürekli devam eden kanama, 15 (%10,9) hastada intermenstrüel kanama, 14 (%10,1) hastada adet bitiminden sonra devam eden kanama ve 1 (%0,7) hastada infertilite/gebelik istemi mevcut olup; 19 (%13,8) hastada kanamanın bez kullanımını gerektirecek miktarda olduğu görülmüştür. 8 (%5,8) hastada ise şikayet olmadığı görülmüştür.

Polipektomi sonrası hastaların şikayetleri incelendiğinde ise 102 (%73,9) hastada şikayet olmadığı, 22 (%15,9) hastada lekelenme, 4'er (%2,9) hastada 7-10 gün arasında süren kanama veya adet bitiminden sonra devam eden kanama, 3 (%2,2) hastada intermenstrüel kanama, 2 (%1,4) hastada devamlı kanama, 1 (%0,7) hastada 10-15 gün arasında süren kanama görülmüştür. Bunlar Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Hastaların başvuru ve polipektomi sonrası şikayetlerinin tablosu

Şikayet	Başvuru şikayeti	Polipektomi sonrası şikayet
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)
Lekelenme	16 (%11,6)	22 (%15,9)
7-10 gün kanama	23 (%16,7)	4 (%2,9)
10 - 15 gün kanama	22 (%15,9)	1 (%0,7)
15 günden uzun kanama	25 (%18,1)	0 (%0)
Devamlı kanama	15 (%10,9)	2 (%1,4)
İntermenstrüel kanama	15 (%10,9)	3 (%2,2)
Adet bitiminden sonra devam eden kanama	14 (%10,1)	4 (%2,9)
Bez kullanma	19 (%13,8)	0 (%0,0)
İnfertilite/Gebelik istemi	1 (%0,7)	0 (%0,0)
Şikayet yok	8 (%5,8)	102 (%79,9)

Polipektomi sonrası takiplerdeki bu şikayetler Mirena grubu ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. Mirena grubunda 8 (%21,1), kontrol grubu 14 (%14,0) hastada lekelenme izlenmiştir. Kontrol grubunda 4 (%4,0) hastada 7-10 gün süren kanama, 1 (%1,0) hastada 10 - 15 gün süren kanama, 2 (%2,0) hastada intermenstrüel kanama, 4 (%4,0) hastada adet bitiminden sonra devam eden kanama izlenmiş olup bu şikayetler Mirena grubunda görülmemiştir. Mirena grubunda 3 (%7,9), kontrol grubunda ise 11 (%11,0) hastada ise sürekli devam eden kanama şikayeti izlenmiştir. Polipektomi sonrasında Mirena grubunda 30 (%78,9) ve kontrol grubu 72 (%72,0) hastanın kanama şikayeti olmadığı izlenmiş olup bunlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,586). Bu veriler Tablo-12'de sunulmaktadır.

Tablo 13. Polipektomi sonrası Mirena grubu ve kontrol grubunda takiplerdeki şikayetlerin incelenmesi

Şikayet	Polipektomi sonrası takip	
	Mirena Grubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=100)
Şikayet yok	30 (%78,9)	72 (%72,0)
Lekelenme	8 (%21,1)	14 (%14,0)
7-10 gün Kanama	0 (%0,0)	4 (%4,0)
10-15 gün kanama	0 (%0,0)	1 (%1,0)
15 günden uzun kanama	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Devamlı kanama	0 (%0,0)	2 (%2,0)
İntermenstrüel kanama	0 (%0,0)	3 (%3,0)
Adet Bitiminden sonra devam eden kanama	0 (%0,0)	4 (%4,0)

Hastaların hayatları boyunca geçirdiği EP nüks sayıları incelendiğinde 25 (%18,1) hasta 1 kez, 2 (%1,4) hasta 2 kez, 1 (%0,7) hasta 3 kez, 2'ser (%1,4) hasta 4 veya 5 kez nüks olduğu görülmüşken 106 (%76,8) hastada ise nüks gelişmediği görülmüştür. 138 hastada ortalama nüks sayısı 0,4 (SS 0,9) olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların %23,2'sinde nüks izlenmiştir.

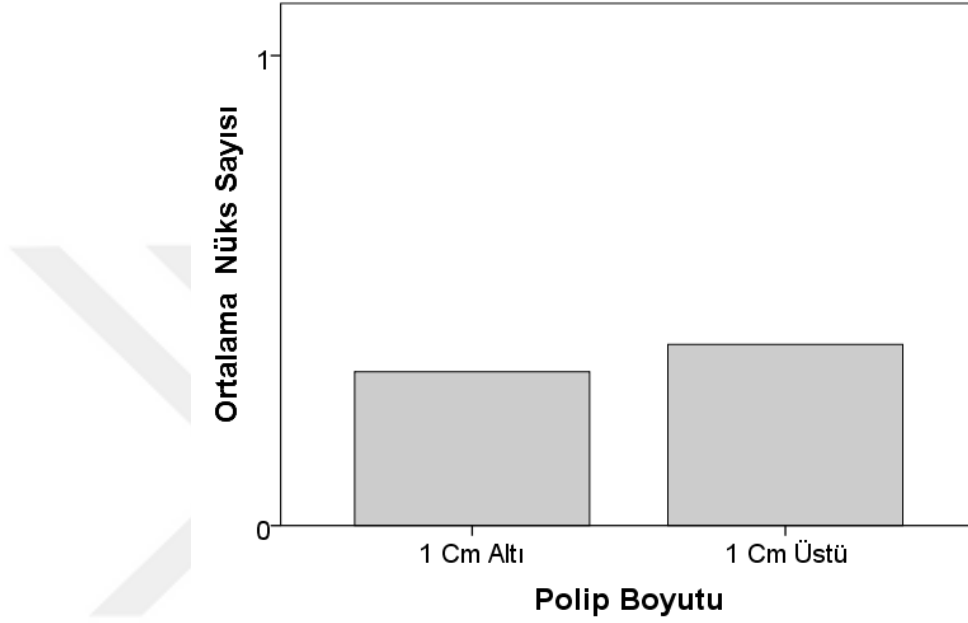
Tablo 14. Çalışmaya alınan hastaların hayatları boyunca geçirdikleri EP nüks sayıları

Nüks Sayısı	Sayı	Yüzde
Nüks izlenmeyen	106	76,8
1 defa nüks izlenen	25	18,1
2 defa nüks izlenen	2	1,4
3 defa nüks izlenen	1	0,7
4 defa nüks izlenen	2	1,4
5 defa nüks izlenen	2	1,4

Polip boyutu 1 cm altı ve üstü olarak olgular iki gruba ayrılarak rekürrens sayıları karşılaştırıldığında 1 cm altı polip boyutu olan (ortalama 0,33, SS 0,9) ve 1 cm üstü polip boyutu olan (ortalama 0,4, SS 0,9) arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,705).

Tablo 15. Polip boyutu grupları arasında nüks sayısının karşılaştırılması

	Nüks Sayısı	p
Polip Boyutu 1 cm altı	0,33 (0,9)	0,705
Polip Boyutu 1 cm üstü	0,4 (SS 0,9)	



Şekil 19. Polip boyutu grupları arasında nüks sayısının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Endometrial gland ve stromadaki hiperplastik lokal aşırı büyümelerin sonucunda gelişen EP, özellikle reproduktif dönemdeki kadınlarda yaygın olarak görülen, sık rekürrens izlenen, genellikle AUK'ye neden olan, infertilite ile de ilişkilendirilmiş, malign formasyonu düşük olan yaygın jinekolojik bir patolojidir (7). EP görülen kadınlarda %70'lere varan oranlarda AUK izlenmektedir (115). Patogenezi kesin neden olarak bilinmemektedir. Özellikle artmış östrojen aktivitesine bağlı tetiklendiği düşünülmekte olup risk faktörleri arasında yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite ve tamoksifen kullanımı sayılabilmektedir (60). Tanıda ultrasonografi görüntülemeler ilk basamak yaklaşım olarak önerilmektedir. SİS, histeroskopik yöntemler kavitenin daha net değerlendirilmesini sağlamaktadır. AUK'de yaygın olarak yaklaşımda kullanılan endometrial örnekleme ise poliplere yaklaşımda yetersiz kalabilmesi, tam rezeksiyonun her zaman sağlanamaması gibi nedenlerle önerilmemektedir. Tanı ve tedavisinde altın standart histeroskopidir. Rezeksiyon sonrası patolojik inceleme imkanı da sağlamaktadır. Asemptomatik seyreden ve <1 cm poliplerde takip önerilebilmekle birlikte genellikle klinik olarak tespit edildiğinde rezeksiyon önerilmektedir. Semptomatik olduğu ve >1 cm olduğu durumlarda rezeksiyon önerilmektedir (4,51). Medikal yaklaşımda ise kısıtlılıklar mevcut olup uzun dönemde yan etkisi düşük, rekürrense azaltıcı etkisi olan tedavi arayışı devam etmektedir. Çalışmalarda özellikle progesteron, artmış östrojen etkisine olan baskılayıcı etkisi ile öne çıkmaktadır (9,119,120).

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmamızda LNG-RİS'in polipektomi sonrasında EP rekürrensine ve hastaların AUK şikayetlerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz endometrial polip patolojik tanısını almış olan 138 hastamızın ortalama yaşı 43,2 olarak izlenmiş olup bu yaş ortalaması mevcut veriler ile paralellik göstermektedir (3,4,7). Hastaların ortalama VKİ 29,5 kg/m² olarak saptanmış olup bu değer obezite sınırındadır ve obezitede görülen artmış östrojen aktivitesinin EP oluşumunu tetiklemesini desteklemektedir (5).

Başvuruda EP tanı sürecinde ise en sık TV-USG'nin kullanıldığı izlenmiş olup en sık görülen ultrasonografik bulgu (81 hasta, %58,7) endometrial kalitede hiperekojen odak olarak bulunmuştur. Bunu düzensiz endometrial görünüm (45 hasta, %32,6) ve endometriumda kistik görünüm (11 hasta, %8,0) izlemektedir. Timmerman ve ark. 869 hasta ile yaptıkları çalışmada EP'nin beslenmesinden sorumlu santral arterin renkli Doppler ile görüntülenmesinin (*pedinkül arter işareti*) invaziv ikinci basamak tanı testlerine olan ihtiyacını ortadan kaldırdığı ve tedavi sürecine geçişi hızlandırdığı öne sürülmüştür (56). Ayrıca ultrasonografi ile endometrial düzensizlik, hiperplazi gibi pedikül arter görüntüsü elde edilemediği durumlar içinse SİS veya diyagnostik histeroskopi gibi ikinci basamak uygulamalar önerilmiştir. Bu aşamada EP ön tanısında renkli Doppler görüntülemesinin tanı sürecine eklenmesi önerilebilmektedir.

Çalışmamızda EP ön tanısında başvuruda hastalardan 2'sine SİS yapılmış ve bu hastalarda EP izlenmiştir. Yine başvuruda EP ön tanısı ile ofis H/S yapılan 60 hastadan 57'sinde EP saptanmıştır. Salim ve ark. EP tanısında görüntüleme yöntemlerini karşılaştırdıkları bir çalışma yapmışlardır (4). Bu çalışmaya göre EP tanısında duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla TV-USG'de %91 ve %90, SİS'te %95 ve %92, endometrial örneklemede %10 ve %100, H/S'de %90 ve %93, HSG'de %98 ve %35 olarak izlenmiştir (**Tablo-16**). Schwarzler ve ark. yaptığı prospektif karşılaştırmalı bir çalışmada, tek başına TV-USG ile karşılaştırıldığında kontrast madde olarak salin solüsyonunun kullanıldığı SİS'te duyarlılık ve özgüllüğün önemli ölçüde arttığını izlemişlerdir (186). SİS ile TV-USG'de gözden kaçabilecek küçük lezyonların da tanısı sağlanabilmektedir (186). Bir dizi prospektif karşılaştırmalı çalışma, EP'lerin tanısında SİS ile tanısız H/S arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (4). Hem SİS hem H/S için servikal dilatasyon ve uterin distansiyon gerekmektedir (127). SİS, uterin kavitenin yanı sıra myometrial, adneksiyel ve pelvik yapıların da değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (187). HSG ve H/S ile kıyaslandığında SİS daha ucuz ve daha az invazivdir. O'Connel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada SİS'in ayaktan yapılan diyagnostik histeroskopiden daha az ağrılı olduğu bildirilmektedir (188). Ancak bu çalışmadan sonra gelişen yeni histeroskopi teknikleri (daha küçük çaplı cihazlar gibi.) kullanılarak benzer bir çalışma yapılmamıştır (4). Nihai endometrial patolojinin belirlenememesi, hasta rahatsızlığı, klinisyen için TV-

USG'ye kıyasla daha uzun bir öğrenme süresi olması SİS'in dezavantajları arasındadır (189). Buna karşın SİS'in öğrenme eğrisi, histeroskopiden daha kısa izlenmiştir (190). Tüm bu sonuçlara istinaden uterin intrakaviter lezyon saptanması durumunda SİS yapılması, özellikle poliklinik şartlarında da yapılabilir olması nedeniyle önerilmektedir.

Tablo 16. Endometrial poliplerin diyagnostik modaliteleri (4)

GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ	HASTA SAYISI	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK
TV-USG	1807	91%	90%
SİS	1354	95%	92%
KÖR ENDOMETRİYAL ÖRNEKLEME	1411	10%	100%
DİAGNOSTİK HİSTEROSKOPI	5261	90%	93%
HİSTEROSALPİNGOGRAFİ	286	98%	35%

Tanıda 42 hastaya endometrial örnekleme yapıldığı, 96 hastaya ise operatif H/S yapıldığı izlenmiştir. Çalışmamızda D/C ve H/S grupları arasında nüks sayıları karşılaştırıldığında probe küretaj grubu (ortalama 0,3, SS 0,6) ile histeroskopi gruplarında (ortalama 0,4, SS 1,0) nüks sayıları arasında çalışmamızda anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,799).

AUK'ye yaklaşımda ve endometrial patolojiden şüphelenildiği durumlarda klinisyenlerce sıkça acil veya elektif olarak tercih edilen endometrial örneklemenin EP tanısında kullanımı yetersiz kaldığı görülmüştür (191). Çalışmalar bu yöntemin etkinliğinin düşük olduğunu ve önemli komplikasyonlar (%1 perforasyon, %0,5 enfeksiyon riski) gelişebileceğini göstermektedir. Özgüllüğü yüksek olmasına rağmen duyarlılığı düşük olan bu yöntem ile saplı polipler atlanabilmekte, sapsız polipler ise parçalanabilip tam olarak genellikle eksize edilememektedir (123,192,193). Çalışmamızdan farklı olarak Gebaur ve ark. yaptıkları çalışmada D/C sonrası %60-87'lere varan oranlarda polibin tam olarak çıkarılamadığını görmüş ve takiplerde yüksek oranda rekürrens izlemiştir (123). Kör D/C ile kıyaslandığında histeroskopik yöntemlerin yaygınlığı, düşük komplikasyon oranı, ayaktan uygulama

imkanı, makroskopik görüntüleme ve tam eksizyonu sağlaması göz önünde bulundurulduğunda EP tanısında D/C tercih edilmemesi önerilmektedir.

Polipektomi sonrası 12-18. aylık takiplerde Hb ve Hct değerleri Mirena grubu [(ortalama 13,0 gr/dl, SS 1,5), (ortalama %39,9, SS 4,2)] ve kontrol grubu [(ortalama 12,6 gr/dl, SS 1,4), (ortalama %38,7, SS 3,4)] arasında anlamlı olarak fark izlenmemekle birlikte bu değerlerdeki değişimler incelendiğinde Hb ve Hct değerindeki artış sırasıyla Mirena grubunda ortalama 2,6 gr/dl ve %7; kontrol grubunda ise 0,8 gr/dl ve %2,1 izlenmiş ve anlamlı bulunmuştur. Mirena'nın endometrial proliferasyonu çeşitli mekanizmalar ile baskılaması, uzun dönemde menstrüel kanamayı azaltması ve amenoreye neden olabilmesi (158) nedeniyle hastaların Hb ve Hct değerlerindeki düşmenin daha az olması beklenen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Mirena'nın aynı zamanda bilindiği üzere idiopatik menoraji ve ağır menstrüel kanama tablosunda (HMB) kullanımı ACOG tarafından da önerilmektedir.

Çalışmamızda hastaların 70'inde 7-15 gün arası süren kanama, 16'sında lekelenme, 15'inde sürekli devam eden kanama, 15'inde intermenstrüel kanama, 14'ünde adet bitiminden sonra devam eden kanama şikayetleri izlenmiştir. Asemptomatik seyreden ve insidental olarak olarak saptanmış polipi olan hasta sayısı çalışmamızda 8 olarak bulunmuştur. Bu durumda çalışma gurubumuzdaki hastaların yaklaşık %94'ü AUK şikayeti ile başvurduğu görülmektedir. Golan ve ark. yaptıkları çalışmada EP polip izlenen premenopozal ve postmenopozal kadınlar değerlendirilmiş ve AUK şikayeti %68 olarak bulunmuştur (93). Yang ve ark. ise yaptıkları çalışmada EP izlenen hastaların %48'inde AUK şikayetine rastlamışlardır (139). Hasta seçiminde poliplerin yanı sıra AUK şikayetlerinin ICD kodları ile de tarama yapılmasının ve polipektomi yapılmış hasta grubunun seçilmiş olması çalışmamızda AUK sıklığının diğer çalışmalara kıyasla yüksek izlenmiş olmasının nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Polipektomi sonrasındaki takiplerde hastaların 102'sinin (%73,9) AUK şikayetlerinin olmadığı görülmüş olup polipektominin büyük oranda AUK'ye yönelik kür sağladığı ortaya konmaktadır. Polipektomi öncesinde 19 (%13,7) hastada bez

kullanımını gerektirecek kanama izlenirken, polipektomi sonrası hastalarda bu durum izlenmemiştir.

Polipektomi sonrası semptomlar Mirena grubu ile kontrol grubu arasında kıyaslandığında ise Mirena grubundaki hastaların %78,9'unda, kontrol grubunda ise %72 oranında AUK şikayetinin ortadan kalktığı görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0,586$). Mirena grubundaki 3 (%7,9) hastada sürekli devam eden kanama şikayeti, 8 (%21,1) hastada ise lekelenme şeklinde kanama izlenmiştir. Mirena kullanımında en sık izlenen yan etki kanama paternindeki değişiklikler olup en sık lekelenme şeklinde kanama şikayeti görülmektedir. Mirena uygulaması sonrası hastaların tedaviyi sonlandırmalarının en önemli nedeninin özellikle ilk 3 ayda görülen bu istenmeyen kanama paterni olduğu görülmüştür (194).

Çalışmamız hasta seçimi sürecinde 3 hasta spontan veya kanamaya bağlı Mirena'nın disloke olması/düşmesi, 1 hasta adet görememe nedeniyle kendi isteğiyle Mirena'yı çıkarttırması sonucu bu hastalar takip sürecini tamamlamadıkları için çalışmaya dahil edilmemiştir. Mirena uygulaması öncesi hasta kanama paternindeki değişiklikler ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

Rekürrens sayıları poliplerin 1 cm altı ve 1 cm ve üstü iki grupta karşılaştırıldığında; 1 cm ve üstü poliplerin rekürrens oranları anlamlı daha fazla bulunmuştur. DeWaay ve ark.'ları yaptıkları bir prospektif çalışmada 1 cm'den küçük poliplerin spontan gerileme olasılığının daha yüksek olduğunu; ancak 1 cm'den büyük olan poliplerin takipte sebat etme ve AUK'ye neden olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (58). Ayrıca <10 mm ve asemptomatik EP'lerde malignite riski oldukça düşük olup konservatif tedavi bir seçenek olarak düşünülebilmektedir (4). Ancak çalışmamıza polipektomi yapılan hastalar dahil edildiği için spontan regresyon açısından değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızdaki 138 hastanın verileri incelendiğinde %23,2'sinin hayatları boyunca en az 1 kere EP rekürrensi öyküsü olduğu izlenmiştir. Literatürdeki çalışmalara göre EP rekürrensi %0-%43,6 arasında bildirilmekte olup çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur (124,129,136–140).

Çalışmamızda histeroskopik polipektomi yapılan 96 hastadan takip sürecinde 11 (%11,4) hastada EP rekürrensi izlenmiştir. Tarafımızca polipektomi yapıldıktan

sonra gelişen nüks gelişen hastalarda nüksün ortalama 1,3 yılda geliştiği görülmüştür. 240 hasta değerlendirilerek yapılan retrospektif bir çalışmada 9 yıllık takipte histeroskopik polipektomi sonrası 5 hastada (%3,7) polip nüksü bildirilmiş, 3 hastanın (%1,7) histeroskopi işlemi tekrarlanmış, 2 hastanın (%0,8) ise AUK şikayeti ile histerektomi geçirdiği kaydedilmiştir (129).

Paradisi ve ark. 282 hasta ile yaptıkları çalışmada histeroskopik polipektomi sonrası 2 yıllık takipte %13,3 gibi yüksek bir oranda EP nüksü izlemişler ve nüksün atipisiz hiperplastik poliplerde anlamlı olarak daha yüksek meydana geldiğini gözlemlemişlerdir (115).

Ciscato ve ark. 1908 hastayı dahil ettikleri çalışmada %5,6 oranında EP rekürrensi izlemişler ve rekürrensin malignite riskini arttırmadığını görmüşlerdir (138). Aynı çalışmada nüks görülen hasta grubunda ilk polip ile ilk nüks arasında ortalama 4,36 ay olduğu ve tekrar eden poliplerin daha büyük boyutta olduğu, daha yüksek mitotik aktivite içerdiği, stromal enfarktüsün daha sık olduğu ve duvar kalınlıklarının daha fazla olduğu görülmüştür (138). Buna karşın müllerian adenosarkomun tekrarlayan EP tablosu ile prezente olabileceği bilinmektedir ve akılda tutulmalıdır (195).

Preutthipan ve Herabutya'ya ait çalışmada histeroskopik polipektomi sonrası %2,5-3,7 aralığında rekürrens izlenmiş olup bunun histeroskopik teknik ve kullanılan cihazlar ile ilişkili olduğunu, rezektoskop kullanımında tekrarlamanın %0, grasper forceps kullanımındaysa bu oranın %15'lere çıktığı izlenmiştir (129).

Yang ve ark. EP nedeniyle histeroskopik polipektomi yapılan 168 hasta ile yaptıkları çalışmada EP nüksünün; takip süresi ve multiple polip varlığı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (139). Bu çalışmada nüks oranı 2 yıllık takipte %21,5 iken, 5 yıllık takipte oranın %40-50'lere çıktığı görülmüştür. Gu ve ark. yaptıkları çalışmada da benzer şekilde multiple polip varlığının nüksü arttırdığını göstermişlerdir (136). Zhu ve ark. hücrel immüniteden sorunlu olan CD4+ T hücrelerinin tekrarlayan EP ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (196).

Özetle literatürde EP rekürrensi ile ilgili pek çok hipotez öne sürülmekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Yine de yeterli analiz ve çalışma olmaması nedeniyle klinikopatolojisi tam olarak tanımlanamamıştır (124,138).

Kontrol grubundaki 100 hastadan 20 (%20) hastada ve Mirena grubunda ise 38 hastadan 1 (%2,6) hastada EP nüksü izlenmiş olup polipektomi sonrası Mirena kullanan hastalarda nüks anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Mirena uygulaması yapılan 4 hastada ise önceki takiplerinde rekürrens öyküsü mevcut olup Mirena kullanımı sonrası rekürrens izlenmemiştir. Bu sonuç umut vadecici olsa da daha geniş hasta grupları için çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Arnes ve ark. yaptıkları çalışmada hiperplastik polipi olan 59 kadını 6 ay süre ile LNG-RİS, oral progestin [oral medroksiprogesteron asetat (MPA)] veya sadece gözleme olarak takip etmişler ve çalışmalarının sonucunda diğerlerine kıyasla LNG-RİS'in küçük hiperplastik poliplere yönelik etkin bir tedavi olup histerektomi ihtiyacını azaltabileceğini izlemişlerdir (197).

Chowdary ve ark, LNG-RİS'in EP'lere bağlı AUK şikayeti olan hastalarda EP'lerde regresyon sağladığını bildirmişlerdir (198). Henriquez ve ark., 4 yıllık takipte histeroskopik polipektomi sonrası hastaların neredeyse %60'ında semptomların devam etmesi veya rekürrens nedeniyle ek tedavi gerektirdiğini ortaya koymuşlardır (199). Endometrial ablasyonun ve LNG-RİS uygulamasının ek tedavi gereksinimini azalttığını öne sürmüşlerdir (199).

Wang ve ark. retrospektif bir çalışmada LNG-RİS'i olan hastalarda EP rekürrensini araştırmış ve LNG-RİS'i cerrahi olmayan bir seçenek olarak sunmuşlardır (200). 144 LNG-RİS kullanan hasta ve 307 kontrol grubunu 1-3 yıllık takip ettikleri çalışmada nüksün öncelikle takip süresi artması ile 3 kata kadar artabileceğini izlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda LNG-RİS'in endometriumu incelttiğini, EP rekürrensini büyük ölçüde azalttığını izlenmişler ve LNG-RİS'in bu amaçla kullanılmasını önermişlerdir (200). Shen ve ark. da yine benzer şekilde LNG-RİS uygulamasının EP rekürrens oranını azaltabileceğini, hastaların hemoglobin değerlerinde iyileşme sağladığını göstermişlerdir (7). Biz de çalışmamızda pek çok farklı çalışmaya benzer şekilde Mirena'nın EP rekürrensini azalttığını gözlemledik.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını değerlendirdiğimizde çalışmanın retrospektif olması nedeniyle veriler kayıt edildiği haliyle değerlendirilmiş olup AUK şikayetlerinin ayrıntılı analizi yapılamamıştır. Aynı zamanda hastaların AUK'yi normal kabul edebilmeleri nedeniyle EP tanısı atlanabilmektedir. Bu konuda kadınlar

arasındaki bilinç ve farkındalık artırılmalıdır. Takipler benign patolojilerde histerektomi yapılan hastalar çalışmalardan çıkarılmış olup, bu grupta operasyon sonrası patolojiler incelenerek polip varlığı değerlendirilebilirdi. Hastaları değerlendirmede kullanılan ultrason ve histeroskopi cihazlarının belirli bir standartta olmaması yine çalışmanın kısıtlılıklarındandır.



6. SONUÇ

EP, reproduktif dönemde ve özellikle premenopozal yaşlardaki kadınlarda yaygın olarak görülen ve sıklıkla AUK tablosuna neden olan, bu nedenle kadınların hayat kalitesini düşüren, yüksek rekürrense sahip bir jinekolojik patolojidir.

Çalışmamızda EP izlenen hastaların yaş ortalaması 35-50 aralığında olup VKİ obezite sınırında saptanmıştır.

Polip tanısında TV-USG en sık ve ilk basamak tedavi olup özgüllük ve duyarlılık açısından çalışmamızda da yüksek bulunmuştur. Ancak mevcut literatür incelendiğinde TV-USG'ye ek olarak renkli Doppler USG ile *tek pedikül arter işaretininin* izlenmesi ve/veya SİS uygulamalarının arttırılması önerilmektedir.

Çalışmamızda her ne kadar endometrial örnekleme ve histeroskopik yöntemler ile yapılan polipektominin EP rekürrensine olan etkisinde anlamlı fark izlenmemiş olsa da mevcut çalışmalar endometrial örneklemenin yetersiz kalacağına dikkat çekmiş olup EP'de histeroskopik yöntemler tercih edilmelidir.

Çalışmamızda EP rekürrens oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur. 1 cm ve üstü poliplerde rekürrens oranları anlamlı daha yüksek izlenmiştir. Polipektomi ile intrakaviter patolojiler ortadan kaldırıldıktan sonra Mirena takılan hastalarda 12-18 aylık takiplerde EP rekürrensi; polipektomi sonrası tedavi almayan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca daha önceden rekürrens öyküsü olup Mirena sonrasında rekürrens izlenmeyen hastaların olması bu konuda umut vericidir.

Güvenilir, uzun süreli ve geri dönüşümlü bir kontraseptif yöntem olan Mirena, tekrarlayan invaziv seçeneklerin yanı sıra polipektomi sonrası EP rekürrensine karşı bir seçenek olarak düşünülebilmektedir. Yine de EP patogenezi ve rekürrensini henüz net olarak çözülememesi ve pek çok farklı mekanizma ile multifaktöriyel olduğunun düşünülmesi sonucunda bu kullanım için geniş çaplı, prospektif çalışmalara olan ihtiyaç aşırıdır. Bu ve bunun gibi çalışmalar ile gelecekte EP rekürrensine yönelik Mirena kullanımının yaygınlaşacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, Disorders for the FIGO on M. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011;113(1):3-13.
2. Munro M, Critchley H, Fraser I. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 10 Eylül 2018;143.
3. Vieira MDC, Vitagliano A, Rossette MC, Neto LC de A, Gallo A, Sardo ADS. Endometrial Polyps: Update Overview on Etiology, Diagnosis, Natural History and Treatment. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 29 Eylül 2022;49(10):232.
4. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and Management of Endometrial Polyps: A Critical Review of the Literature. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 01 Eylül 2011;18(5):569-81.
5. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 02 Mayıs 2019;7:2050312119848247.
6. Lopes RGC, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JFD, Yatabe S, Depesr DB, vd. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(3):300-3.
7. Shen Y, Feng W, Yang J, Yi J. Effect of Hysteroscopic Polypectomy Combined with Mirena Placement on Postoperative Adverse Reactions and Recurrence Rate of Endometrial Polyps: Based on a Large-Sample, Single-Center, Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int*. 26 Nisan 2022;2022:1232495.
8. Swegle JM, Kelly MW. Tibolone: a unique version of hormone replacement therapy. *Ann Pharmacother*. Mayıs 2004;38(5):874-81.
9. Gardner FJE, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJR, Taylor DJ, vd. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial. *Gynecol Oncol*. Eylül 2009;114(3):452-6.
10. 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 in Health*. Mayıs 2007;10(3):183-94.
11. Farukh JB, Towriss K, McKee N. Abnormal uterine bleeding. *Can Fam Physician*. Ağustos 2015;61(8):693-7.
12. Doraiswami S, Johnson T, Rao S, Rajkumar A, Vijayaraghavan J, Panicker VK. Study of Endometrial Pathology in Abnormal Uterine Bleeding. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*. Ağustos 2011;61(4):426.
13. Kazemijaliseh H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Khalili D, Hosseinpanah F, Azizi F. A Population-Based Study of the Prevalence of Abnormal Uterine Bleeding and its Related Factors among Iranian Reproductive-Age Women: An Updated Data. *Archives of Iranian Medicine*. 08 Temmuz 2017;20.
14. Harlow SD, Campbell OMR. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2004;111(1):6-16.
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Heavy Menstrual Bleeding [Internet]. London: RCOG Press; 2007 [a.yer 12 Ocak 2023]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56536/>

16. Fraser IS, Mansour D, Breyman C, Hoffman C, Mezzacasa A, Petraglia F. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015;128(3):196-200.
17. Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, Langenberg P, Stovall D, Munro MG, vd. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Womens Health Issues*. 2009;19(1):70-8.
18. Khaskheli MN, Baloch S, Sheeba A, Baloch S, Khaskheli FK. Iron deficiency anaemia is still a major killer of pregnant women. *Pak J Med Sci*. 2016;32(3):630-4.
19. Hippocrates, Coar T (Translator), Howitt W, Royal College of Physicians of London. n 80046799. *The aphorisms : with a translation into Latin, and English* [Internet]. London : Longman; 1822 [a.yer 12 Ocak 2023]. 336 s. Erişim adresi: <http://archive.org/details/b28038228>
20. Chodankar RR, Munro MG, Critchley HOD. Historical Perspectives and Evolution of Menstrual Terminology. *Frontiers in Reproductive Health* [Internet]. 2022 [a.yer 12 Ocak 2023];4. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frph.2022.820029>
21. Cullen W, Adams J, Boston Public Library (John Adams Library) BRL. *First lines of the practice of physic* [Internet]. Worcester, Massachusetts : Printed by Isaiah Thomas. Sold at his bookstore in Worcester, and by him and company in Boston; 1790 [a.yer 12 Ocak 2023]. 1192 s. Erişim adresi: <http://archive.org/details/firstlinesofprac13cull>
22. Woolcock JG, Critchley HOD, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertility and Sterility*. Aralık 2008;90(6):2269-80.
23. Fraser IS, Critchley HOD, Munro MG, Broder M, Writing Group for this Menstrual Agreement Process. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril*. Mart 2007;87(3):466-76.
24. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertility and Sterility*. Haziran 2011;95(7):2204-2208.e3.
25. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, vd. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. Nisan 2012;97(4):1159-68.
26. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. 2021;
27. Harlow SD, Lin X, Ho MJ. Analysis of menstrual diary data across the reproductive life span Applicability of the bipartite model approach and the importance of within-woman variance. *Journal of Clinical Epidemiology*. 01 Temmuz 2000;53(7):722-33.
28. Cole SK, Thomson AM, Billewicz WZ, Black AE. Haematological characteristics and menstrual blood losses. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. Kasım 1972;79(11):994-1001.
29. Magnay JL, Nevatte TM, Dhingra V, O'Brien S. Menstrual blood loss measurement: validation of the alkaline hematin technique for feminine hygiene products containing superabsorbent polymers. *Fertility and Sterility*. 01 Aralık 2010;94(7):2742-6.
30. Levy-Zauberman Y, Pourcelot AG, Capmas P, Fernandez H. Update on the management of abnormal uterine bleeding. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 01 Ekim 2017;46(8):613-22.
31. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 01 Ağustos 1990;97(8):734-9.
32. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Women's Health*. 22 Ağustos 2018;18(1):142.
33. James AH, Konkle BA, Kouides P, Ragni MV, Thames B, Gupta S, vd. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prothylaxis. *Haemophilia*. Ocak 2015;21(1):81-7.

34. Yang H, Zhou B, Prinz M, Siegel D. Proteomic analysis of menstrual blood. *Mol Cell Proteomics*. Ekim 2012;11(10):1024-35.
35. Spence M, Repentigny K, Bowman M, Hopman W, Thibeault L, James P. Validation of the pictorial blood loss assessment chart using modern sanitary products. *Haemophilia* [Internet]. Eylül 2021 [a.yer 26 Ocak 2023];27(5). Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14373>
36. Fraser IS, Critchley HOD, Broder M, Munro MG. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. *Semin Reprod Med*. Eylül 2011;29(5):383-90.
37. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas*. 30 Mayıs 2003;45(1):1-14.
38. Santamaria X, Mas A, Cervelló I, Taylor H, Simon C. Uterine stem cells: from basic research to advanced cell therapies. *Human Reproduction Update*. 01 Kasım 2018;24(6):673-93.
39. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HOD. Endocrine Regulation of Menstruation. *Endocrine Reviews*. 01 Şubat 2006;27(1):17-46.
40. Csapo AI, Resch B. Prevention of implantation by antiprogestosterone. *J Steroid Biochem*. Temmuz 1979;11(1C):963-9.
41. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric*. 03 Eylül 2017;20(5):414-20.
42. Practice Bulletin No. 128: Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women. *Obstetrics & Gynecology*. Temmuz 2012;120(1):197.
43. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. (557).
44. Sarkar P, Mikhail E, Schickler R, Plosker S, Imudia AN. Optimal Order of Successive Office Hysteroscopy and Endometrial Biopsy for the Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. Eylül 2017;130(3):565-72.
45. Kanthi JM, Remadevi C, Sumathy S, Sharma D, Sreedhar S, Jose A. Clinical Study of Endometrial Polyp and Role of Diagnostic Hysteroscopy and Blind Avulsion of Polyp. *J Clin Diagn Res*. Haziran 2016;10(6):QC01-4.
46. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. Kasım 2010;116(5):1197-205.
47. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol*. Mayıs 1988;71(5):771-3.
48. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2009;33(1):102-8.
49. Ludwin A, Lindheim SR, Booth R, Ludwin I. Removal of uterine polyps: clinical management and surgical approach. *Climacteric*. 03 Temmuz 2020;23(4):388-96.
50. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2010;89(8):992-1002.
51. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertility and Sterility*. 30 Haziran 2011;95(8):2690-2.
52. Elias RT, Pereira N, Karipcin FS, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(4):590-4.
53. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol*. Ekim 1996;15(4):345-8.

54. Jakab A, Ovári L, Juhász B, Birinyi L, Bacskó G, Tóth Z. Detection of feeding artery improves the ultrasound diagnosis of endometrial polyps in asymptomatic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 01 Mart 2005;119(1):103-7.
55. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania, Berceanu C, Cernea N, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania, Căpitănescu RG, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania, vd. Endometrial polyps. *Rom J Morphol Embryol.* 15 Kasım 2022;63(2):323-34.
56. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, vd. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Ağustos 2003;22(2):166-71.
57. Davis VJ, Dizon CD, Minuk CF. Rare cause of vaginal bleeding in early puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* Nisan 2005;18(2):113-5.
58. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol.* Temmuz 2002;100(1):3-7.
59. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Aralık 2001;80(12):1131-6.
60. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic Oncology.* 01 Ağustos 2004;94(2):256-66.
61. Hann LE, Gretz EM, Bach AM, Francis SM. Sonohysterography for Evaluation of the Endometrium in Women Treated with Tamoxifen. *American Journal of Roentgenology.* Ağustos 2001;177(2):337-42.
62. Early aberrant insulin- like growth factor signaling in the progression to endometrial carcinoma is augmented by tamoxifen - Strissel - 2008 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [a.yer 30 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.23900>
63. Reslová T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vávrová I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 1999;262(3-4):133-9.
64. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(4):465-71.
65. Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Sawicki W, Cendrowski K, Kuźlik R. Hysteroscopy in cases of cervical polyps. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(1):67-9.
66. Vilodre LC, Bertat R, Petters R, Reis FM. Cervical polyp as risk factor for hysteroscopically diagnosed endometrial polyps. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44(3):191-5.
67. Patel S, Homaei A, Raju AB, Meher BR. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it. *Biomed Pharmacother.* Haziran 2018;102:403-11.
68. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* Ocak 2016;27(1):e8.
69. ANTUNES A, VASSALLO J, PINHEIRO A, LEÃO R, NETO AMP, COSTA-PAIVA L. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncol Lett.* Haziran 2014;7(6):1944-50.
70. Gul A, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet.* Mart 2010;281(3):479-83.

71. Pinheiro A, Antunes A, Andrade L, De Brot L, Pinto- Neto AM, Costa- Paiva L. Expression of hormone receptors, Bcl- 2, Cox- 2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity. *Molecular Medicine Reports*. 01 Haziran 2014;9(6):2335-41.
72. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SRG. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG: An Internal Journal of Obs Gyn*. Eylül 2003;110(9):794-8.
73. McLennan CE, Rydell AH. Extent of endometrial shedding during normal menstruation. *Obstet Gynecol*. Kasım 1965;26(5):605-21.
74. Antunes A, Andrade LALA, Pinto GA, Leão R, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxygenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? *Anal Quant Cytopathol Histpathol*. Ekim 2012;34(5):264-72.
75. Altaner S, Gucer F, Tokatli F, Guresci S, Ozdemir C, Puyan FO, vd. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in tamoxifen-associated endometrial polyps: comparison with postmenopausal polyps. *Onkologie*. Eylül 2006;29(8-9):376-80.
76. Miranda SP, Traiman P, Cândido EB, Lages EL, Freitas GF, Lamaita RM, vd. Expression of p53, Ki-67, and CD31 Proteins in Endometrial Polyps of Postmenopausal Women Treated With Tamoxifen. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 01 Kasım 2010 [a.yer 18 Ocak 2023];20(9). Erişim adresi: <https://ijgc.bmj.com/content/20/9/1525>
77. McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. *Maturitas*. 20 Haziran 2006;54(3):252-9.
78. Gokmen Karasu AF, Sonmez FC, Aydin S, Adanir I, Marasli M, Ilhan GK. Survivin Expression in Simple Endometrial Polyps and Tamoxifen-associated Endometrial Polyps. *Int J Gynecol Pathol*. Ocak 2018;37(1):27-31.
79. Dal Cin P, De Wolf F, Klerckx P, Van Den Berghe H. The 6p21 chromosome region is nonrandomly involved in endometrial polyps. *Gynecol Oncol*. Eylül 1992;46(3):393-6.
80. Vanni R, Dal Cin P, Marras S, Moerman P, Andria M, Valdes E, vd. Endometrial polyp: another benign tumor characterized by 12q13-q15 changes. *Cancer Genet Cytogenet*. 01 Temmuz 1993;68(1):32-3.
81. Metz M, Grimbaldeston MA, Nakae S, Piliponsky AM, Tsai M, Galli SJ. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol Rev*. Haziran 2007;217:304-28.
82. Tokyol C, Aktepe F, Dilek FH, Sahin O, Arioz DT. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 in adenomyosis and endometrial polyps and its correlation with angiogenesis. *Int J Gynecol Pathol*. Mart 2009;28(2):148-56.
83. Erdemoglu E, Güney M, Karahan N, Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. *Maturitas*. 20 Mart 2008;59(3):268-74.
84. Al-Jefout M, Black K, Schulke L, Berbic M, Luscombe G, Tokushige N, vd. Novel finding of high density of activated mast cells in endometrial polyps. *Fertil Steril*. Eylül 2009;92(3):1104-6.
85. Xuebing P, TinChiu L, Enlan X, Jing L, Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Kasım 2011;159(1):198-203.
86. Alansari LM, Wardle P. Endometrial polyps and subfertility. *Hum Fertil (Camb)*. Eylül 2012;15(3):129-33.
87. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women. *J Obstet Gynaecol Res*. Nisan 2004;30(2):84-9.

88. Seppälä M, Koistinen H, Koistinen R, Chiu PCN, Yeung WSB. Glycosylation related actions of glycodefin: gamete, cumulus cell, immune cell and clinical associations. *Hum Reprod Update*. 2007;13(3):275-87.
89. Jokimaa V, Oksjoki S, Kujari H, Vuorio E, Anttila L. Altered expression of genes involved in the production and degradation of endometrial extracellular matrix in patients with unexplained infertility and recurrent miscarriages. *Mol Hum Reprod*. Aralık 2002;8(12):1111-6.
90. Afifi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya TA. Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Ağustos 2010;151(2):117-21.
91. Inagaki N, Ung L, Otani T, Wilkinson D, Lopata A. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 10 Aralık 2003;111(2):197-203.
92. Wu HH, Schuetz MJ, Cramer H. Significance of benign endometrial cells in Pap smears from postmenopausal women. *J Reprod Med*. Eylül 2001;46(9):795-8.
93. Golan A, Sagiv R, Berar M, Ginath S, Glezerman M. Bipolar electrical energy in physiologic solution--a revolution in operative hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. Mayıs 2001;8(2):252-8.
94. Valle RF. Hysteroscopy for gynecologic diagnosis. *Clin Obstet Gynecol*. Haziran 1983;26(2):253-76.
95. Hassa H, Tekin B, Senses T, Kaya M, Karatas A. Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology? *Am J Obstet Gynecol*. Mart 2006;194(3):718-21.
96. Hinckley MD, Milki AA. 1000 Office-Based Hysteroscopies Prior to In Vitro Fertilization: Feasibility and Findings. *JLS*. 2004;8(2):103-7.
97. Takeuchi M, Matsuzaki K, Yoshida S, Kudo E, Bando Y, Hasebe H, vd. Adenosarcoma of the uterus: magnetic resonance imaging characteristics. *Clinical Imaging*. 01 Mayıs 2009;33(3):244-7.
98. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Ocak 2012;19(1):3-10.
99. martinez-perez O, Perez-Medina T, Bajo-Arenas J. Ultrasonography of endometrial polyps. *Ultrasound Review of Obstetrics and Gynecology*. 01 Mart 2003;3:43-50.
100. Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, Simeone JF. Endometrial polyps, hyperplasia, and carcinoma in postmenopausal women: differentiation with endovaginal sonography. *Radiology*. Haziran 1994;191(3):755-8.
101. Nalaboff KM, Pellerito JS, Ben-Levi E. Imaging the Endometrium: Disease and Normal Variants1. *RadioGraphics* [Internet]. 01 Kasım 2001 [a.yer 15 Ocak 2023]; Erişim adresi: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.21.6.g01nv211409>
102. Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JÁ, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2003;21(6):583-8.
103. de Kroon CD, Hiemstra E, Trimboş JB, Jansen FW. Power Doppler area in the diagnosis of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. Ekim 2010;20(7):1160-5.
104. Hosn SS. Endometrial polyp | Radiology Case | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [a.yer 16 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://radiopaedia.org/cases/endometrial-polyp-2>
105. Stanislavsky A. Endometrial polyp | Radiology Case | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [a.yer 16 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://radiopaedia.org/cases/endometrial-polyp-1>
106. Seshadri S, Khalil M, Osman A, Clough A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. The evolving role of saline infusion sonography (SIS) in infertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Şubat 2015;185:66-73.

107. Brown WW. Sonohysterography. İçinde: Rizk BRMB, editör. Ultrasonography in Reproductive Medicine and Infertility [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2010 [a.yer 29 Ocak 2023]. s. 42-53. Erişim adresi: <https://www.cambridge.org/core/books/ultrasonography-in-reproductive-medicine-and-infertility/sonohysterography/EEE6E8CD2DD461ABCC6920B63F10B634>
108. de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SWM, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 01 Ekim 2003;110(10):938-47.
109. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol*. Ağustos 2000;96(2):266-70.
110. Preuthippan S, Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility. *J Obstet Gynaecol Res*. Şubat 2003;29(1):33-7.
111. Niknejad M. Endometrial polyp - hysterosalpingogram | Radiology Case | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [a.yer 16 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://radiopaedia.org/cases/endometrial-polyp-hysterosalpingogram-1>
112. Balcacer P, Cooper KA, Huber S, Spektor M, Pahade JK, Israel GM. Magnetic Resonance Imaging Features of Endometrial Polyps: Frequency of Occurrence and Interobserver Reliability. *Journal of Computer Assisted Tomography*. Ekim 2018;42(5):721.
113. Grossman J, Ricci ZJ, Rozenblit A, Freeman K, Mazzariol F, Stein MW. Efficacy of contrast-enhanced CT in assessing the endometrium. *AJR Am J Roentgenol*. Eylül 2008;191(3):664-9.
114. van Hanegem N, Breijer MC, Slockers SA, Zafarmand MH, Geomini P, Catshoek R, vd. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. *BJOG*. Ocak 2017;124(2):231-40.
115. Golan A, Cohen-Sahar B, Keidar R, Condrea A, Ginath S, Sagiv R. Endometrial polyps: symptomatology, menopausal status and malignancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(2):107-12.
116. Namazov A, Gemer O, Ben-Arie A, Israeli O, Bart O, Saphier O, vd. Endometrial Polyp Size and the Risk of Malignancy in Asymptomatic Postmenopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*. Temmuz 2019;41(7):912-5.
117. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):5-22.
118. Vercellini P, Trespidi L, Bramante T, Panazza S, Mauro F, Crosignani PG. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic endometrial resection. *Int J Gynaecol Obstet*. Haziran 1994;45(3):235-9.
119. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas*. 14 Mart 2005;50(3):231-6.
120. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, vd. Short- term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 Ekim 2016;2016(10):CD008536.
121. Meresman GF, Augé L, Barañao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril*. Haziran 2002;77(6):1141-7.
122. Wada-hiraike O, Osuga Y, Hiroi H, Fujimoto A, Maruyama M, Yano T, vd. Sessile polyps and pedunculated polyps respond differently to oral contraceptives. *Gynecological Endocrinology*. Mayıs 2011;27(5):351-5.

123. Gebauer G, Hafner A, Siebzehnriibl E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* Ocak 2001;184(2):59-63.
124. Paradisi R, Rossi S, Scifo MC, Dall'O' F, Battaglia C, Venturoli S. Recurrence of endometrial polyps. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(1):26-32.
125. Brooks PG, Loffer FD, Serden SP. Resectoscopic removal of symptomatic intrauterine lesions. *J Reprod Med.* Temmuz 1989;34(7):435-7.
126. Nathani F, Clark TJ. Uterine polypectomy in the management of abnormal uterine bleeding: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(4):260-8.
127. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. What does "diagnostic hysteroscopy" mean today? The role of the new techniques. *Curr Opin Obstet Gynecol.* Ağustos 2003;15(4):303-8.
128. Lo KW, Yuen PM. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* Ağustos 2000;7(3):381-5.
129. Preuthippan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril.* Mart 2005;83(3):705-9.
130. Stamatellos I, Koutsougeras G, Karamanidis D, Stamatopoulos P, Timpanidis I, Bontis J. Results after hysteroscopic management of premenopausal patients with dysfunctional uterine bleeding or intrauterine lesions. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007;34(1):35-8.
131. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(5):555-69.
132. Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Sawicki W, Cendrowski K, Wypych P, Swiderska K. The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30(1):23-5.
133. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet.* Mayıs 2008;277(5):395-9.
134. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, vd. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod.* Haziran 2005;20(6):1632-5.
135. Apgar BS, Kaufman AH, George-Nwogu U, Kittendorf A. Treatment of menorrhagia. *Am Fam Physician.* 15 Haziran 2007;75(12):1813-9.
136. Gu F, Zhang H, Ruan S, Li J, Liu X, Xu Y, vd. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women. *Fertility and Sterility.* Mart 2018;109(3):493-500.
137. AlHilli MM, Nixon KE, Hopkins MR, Weaver AL, Laughlin-Tommaso SK, Famuyide AO. Long-term outcomes after intrauterine morcellation vs hysteroscopic resection of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(2):215-21.
138. Ciscato A, Zare SY, Fadare O. The significance of recurrence in endometrial polyps: a clinicopathologic analysis. *Human Pathology.* 01 Haziran 2020;100:38-44.
139. Yang JH, Chen CD, Chen SU, Yang YS, Chen MJ. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144857.
140. Doobaly N, Wang X, Lin M, Zhu S, Wang X. The risk factors and preventive measures for the recurrence of endometrial polyps. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 25 Ocak 2019;8(2):787.
141. Biron-Shental T, Tepper R, Fishman A, Shapira J, Cohen I. Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Gynecologic Oncology.* Ağustos 2003;90(2):382-6.

142. Nilsson CG, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Patterns of ovulation and bleeding with a low levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. Şubat 1980;21(2):155-64.
143. Nilsson CG, Luukkainen T, Diaz J, Allonen H. Intrauterine contraception with levonorgestrel: a comparative randomised clinical performance study. *Lancet*. 14 Mart 1981;1(8220 Pt 1):577-80.
144. Costescu DJ. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems for long-acting contraception: current perspectives, safety, and patient counseling. *Int J Womens Health*. 2016;8:589-98.
145. Jensen JT, Lukkari-Lax E, Schulze A, Wahdan Y, Serrani M, Kroll R. Contraceptive efficacy and safety of the 52-mg levonorgestrel intrauterine system for up to 8 years: findings from the Mirena Extension Trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Aralık 2022;227(6):873.e1-873.e12.
146. Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CER, El Mahgoub S, Diaz S, vd. Prolonged intrauterine contraception: A seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUDs. *Contraception*. Kasım 1991;44(5):473-80.
147. Bayer. Multi-center, Open-label, Uncontrolled Study to Assess Contraceptive Efficacy and Safety of Mirena During Extended Use Beyond 5 Years in Women 18 to 35 Years of Age Including a Subgroup Evaluation of Treatment Effect on Heavy Menstrual Bleeding [İnternet]. clinicaltrials.gov; 2022 Nis [a.yer 25 Ocak 2023]. Report No.: NCT02985541. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02985541>
148. Jensen JT, Reinecke I, Post TM, Lukkari-Lax E, Hofmann BM. Extended use of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) 52 mg: A population pharmacokinetic approach to estimate in vivo levonorgestrel release rates and systemic exposure including comparison with two other LNG-IUSs. *Contraception*. 09 Ocak 2023;109954.
149. Backman T. Benefit-Risk Assessment of the Levonorgestrel Intrauterine System in Contraception: Drug Safety. 2004;27(15):1185-204.
150. Luukkainen T. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Ann NY Acad Sci*. Haziran 1991;626(1 Frontiers in):43-9.
151. Xiao B, Zhou L, Zhang X, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. Nisan 1990;41(4):353-62.
152. Ratsula K, Toivonen J, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Plasma levonorgestrel levels and ovarian function during the use of a levonorgestrel-releasing intracervical contraceptive device. *Contraception*. 01 Şubat 1989;39(2):195-204.
153. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. Mayıs 1997;104(5):614-6.
154. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Aralık 1982;17(6):529-36.
155. Jia MC, Zhou LY, Ren S, Dong L, Xiao B. Serum SHBG levels during normal menstrual cycle and after insertion of levonorgestrel-releasing IUD. *Adv Contracept*. Mart 1992;8(1):33-40.
156. Inki P. Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. Haziran 2007;75(6 Suppl):S161-166.
157. Uzuner A, Çiçili S, Aslan S, Ayaz Z. Contraceptive Use of Levonorgestrel Intrauterine System: Case Series. *The Journal of Turkish Family Physician*. 25 Eylül 2020;11(3):116-23.
158. Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W, Kives S, vd. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 7--Intrauterine Contraception. *J Obstet Gynaecol Can*. Şubat 2016;38(2):182-222.
159. Jonsson B, Landgren BM, Eneroth P. Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception*. Mayıs 1991;43(5):447-58.
160. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update*. 2008;14(3):197-208.

161. Rutanen EM, Salmi A, Nyman T. mRNA expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein-1 are constantly expressed in the endometrium during use of an intrauterine levonorgestrel system. *Mol Hum Reprod*. Eylül 1997;3(9):749-54.
162. Rutanen EM, Hurskainen R, Finne P, Nokelainen K. Induction of endometrial plasminogen activator-inhibitor 1: a possible mechanism contributing to the effect of intrauterine levonorgestrel in the treatment of menorrhagia. *Fertility and Sterility*. 01 Mayıs 2000;73(5):1020-4.
163. Rosenberg M, Waugh MS. Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *Am J Obstet Gynecol*. Şubat 1999;180(2 Pt 2):276-9.
164. Wang J, Deng K, Li L, Dai Y, Sun X. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. systemic medication or blank control for women with dysmenorrhea: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Glob Womens Health*. 02 Kasım 2022;3:1013921.
165. Wang SL, Wu SC, Xin XM, Chen JH, Gao J. Three years' experience with levonorgestrel-releasing intrauterine device and Norplant-2 implants: a randomized comparative study. *Adv Contracept*. 01 Haziran 1992;8(2):105-14.
166. Mishell DR. Intrauterine devices: mechanisms of action, safety, and efficacy. *Contraception*. Eylül 1998;58(3 Suppl):45S-53S; quiz 70S.
167. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception*. Ocak 1994;49(1):56-72.
168. Foreman H, Stadel BV, Schlesselman S. Intrauterine device usage and fetal loss. *Obstet Gynecol*. Aralık 1981;58(6):669-77.
169. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. Mayıs 2011;83(5):397-404.
170. Nelson A, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, vd. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. Aralık 2013;122(6):1205-13.
171. Lähtenmäki P. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids*. Kasım 2000;65(10-11):693-7.
172. Sivin I, el Mahgoub S, McCarthy T, Mishell DR, Shoupe D, Alvarez F, vd. Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study. *Contraception*. Ekim 1990;42(4):361-78.
173. Stoddard AM, Xu H, Madden T, Allsworth JE, Peipert JF. Fertility after Intrauterine Device Removal: A Pilot Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. Haziran 2015;20(3):223-30.
174. Heikinheimo O, Gemzell-Danielsson K. Emerging indications for the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2012;91(1):3-9.
175. Practice Bulletin No. 110: Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Obstetrics & Gynecology*. Ocak 2010;115(1):206-18.
176. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. Eylül 2015;21(5):640-51.
177. Wong AWY, Chan SSC, Yeo W, Yu MY, Tam WH. Prophylactic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with breast cancer treated with tamoxifen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. Mayıs 2013;121(5):943-50.
178. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod*. Ekim 2001;16(10):2103-8.

179. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertility and Sterility*. Mart 2012;97(3):616-622.e3.
180. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE, Petrosky E, Madden T, Eisenberg D, vd. Continuation and satisfaction of reversible contraception. *Obstet Gynecol*. Mayıs 2011;117(5):1105-13.
181. Andersson K, Ryde-Blomqvist E, Lindell K, Odland V, Milsom I. Perforations with intrauterine devices: Report from a Swedish survey. *Contraception*. 01 Nisan 1998;57(4):251-5.
182. van Grootheest K, Sachs B, Harrison-Woolrych M, Caduff-Janosa P, van Puijenbroek E. Uterine Perforation with the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Drug-Safety*. 01 Ocak 2011;34(1):83-8.
183. Hatasaka H. Implantable levonorgestrel contraception: 4 years of experience with Norplant. *Clin Obstet Gynecol*. Aralık 1995;38(4):859-71.
184. Chi IC. The progestin-only pills and the levonorgestrel-releasing IUD: two progestin-only contraceptives. *Clin Obstet Gynecol*. Aralık 1995;38(4):872-89.
185. Iron deficiency anemia - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic [İnternet]. [a.yer 26 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/iron-deficiency-anemia/diagnosis-treatment/drc-20355040>
186. Schwärzler P, Concin H, Bösch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, vd. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Mayıs 1998;11(5):337-42.
187. Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. Nisan 1996;174(4):1327-34.
188. O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol*. Mayıs 1998;178(5):956-61.
189. Exalto N, Stappers C, van Raamsdonk LAM, Emanuel MH. Gel instillation sonohysterography: first experience with a new technique. *Fertil Steril*. Ocak 2007;87(1):152-5.
190. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility*. 01 Nisan 2009;91(4):1215-23.
191. Clark TJ, Khan KS, Gupta JK. Current practice for the treatment of benign intrauterine polyps: a national questionnaire survey of consultant gynaecologists in UK. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 10 Haziran 2002;103(1):65-7.
192. Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, Sagiv R, Feingold M, Halperin R, vd. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? *Am J Obstet Gynecol*. Ağustos 2008;199(2):115.e1-3.
193. Moghal N. Diagnostic value of endometrial curettage in abnormal uterine bleeding--a histopathological study. *J Pak Med Assoc*. Aralık 1997;47(12):295-9.
194. Moreau C, Cleland K, Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception*. 01 Ekim 2007;76(4):267-72.
195. Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: A clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Human Pathology*. 01 Nisan 1990;21(4):363-81.
196. Zhu Y, Du M, Yi L, Liu Z, Gong G, Tang X. CD4⁺ T cell imbalance is associated with recurrent endometrial polyps. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. Haziran 2018;45(6):507-13.
197. Arnes M, Hvingel B, Ørbo A. Levonorgestrel-impregnated Intrauterine Device Reduces Occurrence of Hyperplastic Polyps: A Population-based Follow-up Cohort Study. *ANTICANCER RESEARCH*. 2014;

198. Chowdary P, Maher P, Ma T, Newman M, Ellett L, Readman E. The Role of the Mirena Intrauterine Device in the Management of Endometrial Polyps: A Pilot Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Kasım 2019;26(7):1297-302.
199. Henriquez DDCA, van Dongen H, Wolterbeek R, Jansen FW. Polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding: Effectiveness of hysteroscopic removal. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Ocak 2007;14(1):59-63.
200. Wang Y, Yang M, Huang X, Li X, Lin E, Feng Y. Prevention of Benign Endometrial Polyp Recurrence Using a Levonorgestrel-releasing Intrauterine System in Premenopausal Patients: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Eylül 2020;27(6):1281-6.



8. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-2104 No'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde planlanan; Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN'in sorumlu araştırmacısı olduğu "Histeroskopik Polipektomi Sonrası LNG-RİS Kullanımının Endometrial Polip Nüksü Üzerine Etkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

06/07/2022

Prof. Dr. Fūat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Histeroskopik Polipektomi Sonrası LNG-RİS Kullanımının Endometrial Polip Nüksü Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@sağlık.gov.tr

BAŞYURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Bengisu ÇAKIR'ın tezi)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: .

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Histeroskopik Polipektomi Sonrası LNG-RİS Kullanımının Endometrial Polip Nüksü Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-22-2104		Tarih: 06/07/2022	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Histeroskopik Poliipektomi Sonrası LNG-RIS Kullanımının Endometrial Polip Nüksü Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

9. ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı

Doğum Yeri ve Tarihi

Uyruđu

İletişim Adresi

Yabancı Dil

2. Eğitim

3. Unvanları

4. Mesleki Deneyimi