



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI**  
**VE HASTALIKLARI EĞTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**MYOMA UTERİ NEDENLİ UTERİN KANAMALARDA İNTRAUTERİN**  
**LEVONORGESTREL VE ORAL NORETİSTERONUN KOMBİNE**  
**KULLANIMININ TEDAVİ ETKİNLİĞİ**

**Dr. Meryem SAĞIR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2022**



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI**  
**VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**MYOMA UTERİ NEDENLİ UTERİN KANAMALARDA İNTRAUTERİN**  
**LEVONORGESTREL VE ORAL NORETİSTERONUN KOMBİNE**  
**KULLANIMININ TEDAVİ ETKİNLİĞİ**

**Dr. Meryem SAĞIR**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif YILMAZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2022**

## TEŞEKKÜR

Eğitimimiz için her türlü kolaylığı sağlayan, başhekimimiz Op. Dr. Çağanay Soysal'a, asistanlık eğitimim süresince klinik bilgi ve tecrübeleriyle üzerimde büyük emeği bulunan, araştırmacı ve eğitimci kişiliğiyle bizlere yol gösteren hocam Prof. Dr. Tuncay Küçüközkan'a, operatör doktor ünvanı alabilmek için geçtiğim zorlu ve bir o kadar tatmin edici bu süreçte, uzmanlık eğitimi aldığım ilk günden yakın çalışma olanağı bulduğum, klinik içi, mesleki etik ve tez sürecim boyunca benden desteğini esirgemeyen, hekimliğin sadece muayeneyle olmadığını anamnezin, hastayı dinlemenin, öğrendiğini yazmanın, kayıt tutmanın mesleki olarak dayanağımız olduğunu öğreten sevgili hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Elif Yılmaz'a, ilk vajinal histerektomimi yaptıran, laparoskopik operasyonlarımla çoğunu beraber yaptığım cerrahi tecrübesinden yararlandığım Doç. Dr. Osman Aşıcıoğlu'na, ihtisas sürem boyunca beni okumaya teşvik eden, ilk yayımlarımı yapmamda emeği olan, perinatolojiyi sevdiğini ve öğreten hocam Doç. Dr. Zehra Vural Yılmaz'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve mesleki deneyimlerinden faydalandığım hocalarımla Doç. Dr. İsmail Burak Gültekin ve Doç. Dr. Pınar Tokdemir Çalış'a,

Uzmanlık eğitimimin başladığı günden beri yanımda olan, bana yol gösteren, tükendiğimde beni teselli edip sorunlarımı halleden, mesleki tecrübesini aktaran, birlikte uyum içerisinde ve keyifle çalıştığım abim Dr. Mehmet Fatih Demir'e ve değerli çalışma arkadaşlarımla Tuğçe Tunç ve Dr. Emrah Öztürk'e,

Ömrümün her döneminde her daim yanımda olan, bugünlere ulaşabilmem için büyük fedakarlıklar yapan, sevgi, şefkat ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman sırtımı dayadığım annem Kamelya, babam İbrahim'e, duygularımı yüzümden anlayan, ben konuşmasam da yanımda olup her zaman bana destek olan ailemizin küçük doktoru kız kardeşim Dr. Leydi'ye, tıp fakültesi birinci sınıftan itibaren bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, gerek meslek hayatımda gerekse sosyal hayatımda desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, en zor ve en güzel günleri beraber paylaştığım, hayatımın her aşamasında yol göstericim olan, olmaya devam edecek olan mentörüm sevgili abim Dr. Armağan Sağır'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

**Dr. Meryem SAĞIR**

# ÖZET

## Amaç

Bu çalışmanın amacı uterin leimyom kaynaklı anormal uterin kanamada, levonorgestrel rahim içi araç tedavisine oral noretisteron kombine edilmesinin kanamayı azaltma üzerine etkinliğinin araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma 01.12.2021 – 01.10.2022 tarihleri arasında yürütülmüş retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmaya Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 01/06/2020-01/10/2021 tarihleri arasında uterin leimyom nedeniyle anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran ve tedavi alan toplam 260 hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastalar, çalışma grubu (grup 1, n=130) (anormal uterin kanama nedeniyle Levonorgestrelli rahim içi araç (Mirena) ile birlikte oral Noretisteron tedavisi alan hastalar) ve kontrol grubu (grup 2, n=130) (anormal uterin kanama nedeniyle sadece levonorgestrelli rahim içi araç tedavisi alan hastalar) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grubun demografik özellikleri, medikal bilgileri, tedavi öncesindeki ve tedavinin 3. ve 6. ayındaki ultrason bulguları, menstrüasyon düzenleri, hemoglobin, hemotokrit ve ferritin değerleri kaydedildi ve gruplar birbiriyle karşılaştırıldı.

## Bulgular

Gruplar arasında sosyo-demografik, obstetrik ve medikal özellikler, probe küretaj(PC) sonuçları açısından fark saptanmamış olup grupların istatistiksel olarak benzer olduğu bulundu ( $p>0.05$ ). Her iki grubun tedavi başlangıcına göre 3. ve 6. ay kontrollerinde menstrüasyon sıklığı ve süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiş olmakla birlikte ( $p=0.000$ ), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Her iki grubun 3. ve 6. ay kontrollerinde hemoglobin, ferritin ve hemotokrit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ( $p=0.000$ ), ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Hastaların tedavi uyumunu en çok etkileyen parametrelerden biri olan ara lekelenme (intermenstrüel kanama) şikayetinin ise hem 3.ay hem de 6.ay kontrollerinde çalışma grubunda,

kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı saptandı (p=0.000). Tedavinin 3. ayında kontrol grubunda 57 hastada ara lekelenme şikayeti devam ediyorken bu sayının çalışma grubunda 13; tedavinin 6. ayında kontrol grubunda 35 hastada ara lekelenme şikayeti devam ediyorken bu sayının çalışma grubunda 4 olduğu saptandı. Her iki grupta tedavi öncesi ve progestagen tedavisi sonrası 6. ayda yapılan ultrasonografide myom boyutunda anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p>0,05)

### **Sonuç**

Myom nedenli anormal uterin kanama şikayetinde her iki grupta da menstrüasyon süresi ve sıklığının, anemi parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı iyileştiği saptanmış olup myom boyutunda anlamlı değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Çalışmanın en dikkat çekici sonucu ise hastaların LNG-RİA uyumunu en çok azaltan ve hayat kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden birisi olan intermenstrüel kanamanın, LNG-RİA ve oral noretisteron kombine tedavisinde anlamlı olarak azalması olup, bu bulgular hasta uyumunu artırmada ek tedavinin iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir.

### **Anahtar kelimeler:**

Myoma uteri, anormal uterin kanama, oral noretisteron, intrauterin levonorgestrel, intermenstrüel kanama

## **ABSTRACT**

### **Objective**

In this study, we aimed to investigate effectiveness of combination of levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral norethisterone as a bleeding-reducing treatment in abnormal uterine bleeding caused by uterine leiomyoma.

### **Materials And Methods**

This research is a retrospective descriptive study conducted between 01.12.2021 – 01.10.2022. A total of 260 patients who applied to the Gynecology and Obstetrics department of Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital between the date of 01/06/2020 and 01/10/2021 with the complaint of abnormal uterine bleeding due to uterine leiomyoma and received treatment were included in the study. There were two groups from the patients that were included in the research. The first is the study group (group 1, n=130) (patients receiving combined oral norethisterone (Primolut N) treatment and levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) for abnormal uterine bleeding) and control group (group 2, n=130) (patients who received only levonorgestrel-releasing intrauterine system due to abnormal uterine bleeding). Demographic characteristics, medical information, menstruation patterns, hemoglobin, hematocrit, ferritin values and ultrasound findings before treatment and at the 3rd and 6th months of treatment were recorded and the groups were compared with each other.

### **Results**

There was no difference between the groups in terms of socio-demographic, obstetric and medical characteristics, probe curettage (PC) results, and the groups were found to be statistically similar ( $p>0.05$ ). Although a statistically significant improvement was observed the frequency and duration of menstruation in the 3rd and 6th month controls compared to the beginning of the treatment in both groups, there was no statistically significant difference between the groups ( $p>0.05$ ). Statistically significant improvement was observed hemoglobin, ferritin and hematocrit values in the 3rd and 6th month controls in both groups ( $p=0.000$ ), but no significant difference was found between the groups ( $p>0.05$ ). Intermenstrual bleeding (spotting), which is one of the parameters that most affect the treatment compliance of the patients, was found to be significantly reduced in the study group compared to the control group

in both the 3rd and 6th month controls ( $p=0.000$ ). In the 3rd month of the treatment, the complaint of intermenstrual spotting continued in 57 patients in the control group and in 13 patients in the study group; in the 6rd month of the treatment, the complaint of intermenstrual spotting continued in 35 patients in the control group and in 4 patients in the study group. There was no statistically significant difference in the size of myoma in the ultrasonography performed before the treatment and at the 6th month after the progestagen treatment in both groups ( $p>0.05$ ).

### **Conclusion**

In the complaint of abnormal uterine bleeding due to fibroids, the duration and frequency of menstruation, and anemia parameters were statistically improved in both groups, and no significant change was observed in the size of myoma. The most striking result of the study is that intermenstrual spotting, which is one of the most important factors that affect the quality of life of the patients and reduces their adherence to LNG-IUD, is significantly reduced in the combined treatment of LNG-IUD and oral norethisterone, and these findings suggest that adjunctive treatment is a good option to increase patient compliance.

### **Key words:**

Myoma uteri, abnormal uterine bleeding, oral norethisterone, levonorgestrel-releasing intrauterine system, intermenstrual spotting

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
GRAFİKLER DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. UTERUSUN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ	3
2.2. MENSTRÜEL SIKLUS	4
2.2.1. FOLİKÜLER FAZ	6
2.2.2. LUTEAL FAZ	7
2.2.3. ENDOMETRİYAL DEĞİŞİKLİKLER	7
2.2.3.1. PROLİFERATİF FAZ	8
2.2.3.2. SEKRETUAR FAZ	8
2.2.3.3. ENDOMETRİYAL YIKIM FAZİ	9
2.2.4. STEROİD HORMONLARA ENDOMETRİYAL YANIT	9
2.3. ANORMAL UTERİN KANAMA	10
2.3.1. TERMİNOLOJİ	10
2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ	11
2.3.3. ETİYOLOJİ VE SINIFLANDIRMA	12
2.3.3.1. ANORMAL UTERİN KANAMANIN YAPISAL NEDENLERİ	13
2.3.3.1.1. POLİP	13
2.3.3.1.2. ADENOMYOZİS	14
2.3.3.1.3. LEİMYOM	15
2.3.3.1.4. MALİGNİTE/HİPERPLAZİ	20
2.3.4. ANORMAL UTERİN KANAMA TANISAL YAKLAŞIM	21
2.3.4.1. PROBE KÜRETAJ	22
2.3.4.2. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	22
2.3.5. ANORMAL UTERİN KANAMADA MEDİKAL TEDAVİ	25
2.3.5.1. ANTİFİBRİNOLİTİKLER (TRANEKSAMİK ASİT)	26
2.3.5.2. KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER	26
2.3.5.3. PROGESTİN İÇEREN KONTRASEPTİFLER	27

2.3.5.3.1.	NORETİSTERON	31
2.3.5.3.2.	LEVONORGESTREL İÇEREN RAHİM İÇİ ARAÇ (LNG-RİA)	34
2.3.5.4.	GnRH ANALOGLARI	38
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.	ARAŞTIRMANIN TİPİ	39
3.2.	ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ	39
3.3.	ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	39
3.4.	ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ	41
3.5.	ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ	41
3.5.1.	BAĞIMLI DEĞİŞKENLER	41
3.5.2.	BAĞIMSIZ DEĞİŞKENLER	41
3.6.	VERİLERİN TOPLANMASI	41
3.7.	VERİ TOPLAMA FORMU	43
3.8.	VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	44
3.9.	İZİNLER – ETİK KONULAR	44
3.10.	ARAŞTIRMA TAKVİMİ	44
4.	BULGULAR	45
5.	TARTIŞMA	56
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7.	KAYNAKÇA	65

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AUK</b>	: Anormal Uterin Kanama
<b>DUK</b>	: Disfonksiyonel Uterin Kanama
<b>FIGO</b>	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>PALM-COEIN</b>	: FIGO Klasifikasyon Sistemi
<b>Hcg</b>	: İnsan Koryonik Gonadotropini
<b>Hgb</b>	: Hemoglobin
<b>Htc</b>	: Hemotokrit
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>FSH</b>	: Folikül Stimüle Edici Hormon
<b>LH</b>	: Lüteinize Edici Hormon
<b>AMH</b>	: Anti Mülleriyan Hormon
<b>TGF</b>	: Transforme Edici Büyüme Faktör
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotel Büyüme Faktör
<b>MMP</b>	: Matris Metaloproteinaz
<b>PDGF</b>	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>bFGF</b>	: Bazik Fibroblast Büyüme Faktör
<b>IGF-I</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>EGF</b>	: Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktör
<b>ECM</b>	: Extracellüler Matris
<b>SHBG</b>	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
<b>mm</b>	: milimetre
<b>ml</b>	: mililitre
<b>AUK-P</b>	: Anormal Uterin Kanama-Polip
<b>AUK-A</b>	: Anormal Uterin Kanama-Adenomyozis
<b>AUK-L</b>	: Anormal Uterin Kanama-Leiomyoma
<b>AUK-M</b>	: Anormal Uterin Kanama-Malignensi ve Hiperplazi
<b>AUK-C</b>	: Anormal Uterin Kanama-Koagülopati
<b>AUK-E</b>	: Anormal Uterin Kanama-Endometriyal
<b>AUK-I</b>	: Anormal Uterin Kanama-İatrojenik
<b>AUK-O</b>	: Anormal Uterin Kanama-Ovulatuvar
<b>AUK-N</b>	: Anormal Uterin Kanama-Başka Şekilde Sınıflanmamış
<b>MRI</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>TVU</b>	: Transvajinal Ultrasonografi
<b>SIS</b>	: Salin İnfüzyon Sonografi
<b>PC</b>	: Probe Küretaj
<b>LNG-RİA</b>	: Levonorgestrelli İntrauterin Sistem
<b>KOK</b>	: Kombine Oral Kontraseptif
<b>MPA</b>	: Medroksiprogesteron Asetat
<b>DMPA</b>	: Depo Medroksiprogesteron Asetat
<b>AR</b>	: Androjen Reseptörü
<b>GR</b>	: Glukokortikoid Reseptörü
<b>MR</b>	: Mineralokortikoid Reseptörü
<b>PR</b>	: Progesteron Reseptörü
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Genital sistem anatomisi	3
Şekil 2.2.	Menstrüel siklus, hormonal ve endometriyal değişim	4
Şekil 2.3.	Hipotalamo-Hipofizer-Ovaryan aks	5
Şekil 2.4.	Folikülogenez, ovulasyon ve corpus luteum şematik görüntüsü	7
Şekil 2.5.	Endometriyal anatomi	8
Şekil 2.6.	FIGO PALM–COEIN sınıflama sistemi	13
Şekil 2.7.	Uterin Polip	14
Şekil 2.8.	MRI’da adenomyosis görünümü	15
Şekil 2.9.	Myometriyum ve leiomyomda izlenen düz kas hücreleri	16
Şekil 2.10.	FIGO leiomyom alt gruplama sistemi	17
Şekil 2.11.	Histereskopi ile izlenen submüköz myom	23
Şekil 2.12.	SIS’te izlenen submüköz myom	23
Şekil 2.13.	SIS incelemede görülen mogullar	24
Şekil 2.14.	A) Üç boyutlu TVU ile izlenen submukoz myom	25
	B) TVU’da uterusun transvers kesitinde izlenen neredeyse serozadan uzanan, endometriuma bası yapan, bir dereceye kadar submukoz komponenti gösteren büyük bir intramural myom	25
Şekil 2.15.	Progestagenlerin biyokimyasal yapısı	30
Şekil 2.16.	Mirena® ( Bayer Schering Pharma, Berlin, Almanya)	34
Şekil 2.17.	LNG-RİA takılma basamakları	35

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Menstrüel anormallikler için tanımlayıcı terimler	11
Tablo 2.2.	Yaşlara göre anormal genital kanama nedenleri	12
Tablo 2.3.	Myomlara etki eden etmenler	19
Tablo 2.4.	WHO sınıflamasına göre hiperplazi ve kansere değişme yüzdeleri	21
Tablo 2.5.	Anormal uterin kanaması olan hastalarda yüksek doz KOK rejimleri	27
Tablo 2.6.	Progestagenlerin hormonal aktiviteleri	31
Tablo 3.1.	Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri	40
Tablo 4.1.	Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik özellikleri	45
Tablo 4.2.	Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ve BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) özellikleri	46
Tablo 4.3.	Çalışmaya katılan tüm hastaların medikal özellikleri	46
Tablo 4.4.	Çalışmaya katılan tüm hastaların gebelik ve doğum özellikleri	47
Tablo 4.5.	Çalışmaya katılan tüm hastaların endometriyal örnekleme sonuçları	47
Tablo 4.6.	Grupların tedavi öncesi ve sonrası menstrüasyon özelliklerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4.7.	Gruplara göre 0-3-6. ay ara lekelenme şikayetinin karşılaştırılması.	49
Tablo 4.8.	Gruplara göre 0-3-6. ay menstrüasyon sıklığının karşılaştırılması.	49
Tablo 4.9.	Gruplara göre 0-3-6. ay menstrüasyon süresinin karşılaştırılması	51
Tablo 4.10.	Gruplara göre 0-3-6. ay Hgb değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.11.	Gruplara göre 0-3-6. ay ferritin değerlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 4.12.	Gruplara göre 0-3-6. ay Htc değerlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.13.	Gruplara göre 0-6. ay myom boyutunun karşılaştırılması	55

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1.	Menstrüel sıklığın süreç ve gruplara göre dağılımı	50
Grafik 4.2.	Menstrüasyon süresinin süreç ve gruplara göre dağılımı	51
Grafik 4.3.	Hgb değerlerinin süreç ve gruplara göre dağılımı	52
Grafik 4.4.	Ferritin değerlerinin süreç ve gruplara göre dağılımı	53
Grafik 4.5.	Htc değerlerinin süreç ve gruplara göre dağılımı	54



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anormal uterin kanama (AUK); artan hacim, süre veya sıklıktan kaynaklanan menstrüasyon değişiklikleri için kullanılan terimdir (1). Ağır menstrüel kanama 80 ml üzerinde kanama olarak tanımlanır ve anemi riskinin artması ile ilişkilidir (2). Anormal uterin kanama sıklığı kadınların fiziksel, duygusal, cinsel ve mesleki yaşamını olumsuz etkileyerek hayat kalitelerini kötüleştirir ve nedeniyle büyük önem taşımaktadır (1,2,3). 2011 yılında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'ndan (FIGO) bir grup uzman, AUK'a neden olan bozukluklar için bu durumun anlaşılması, değerlendirilmesi ve tedavisinin kolaylaşması amacıyla bir sınıflandırma önermiştir, bu şema, her harfin kanama etiyojilerinden birini gösterdiği PALM-COEIN olarak bilinir (uterin Polip [P], Adenomyozis [A], Leiomyoma [L], Malign lezyonları [M], Koagülopatiler [C], Ovulatuvar disfonksiyon [O], Endometrial disfonksiyon [E], İyatrojenik [I] ve Henüz sınıflandırılmamış [N]) (1,4). PALM-COEIN sistemi, hamileliğe bağlı kanama nedenleri dışlandıktan sonra uygulanabilir (1).

Uterin leiomyom (fibroid, myom), uterus düz kasından kaynaklanan yaygın benign klonal tümörleri temsil eder. Bu tümörler, areolar doku ve sıkıştırılmış kas liflerinden oluşan ince bir psödokapsül ile çevrilidir. Genel olarak, reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %25'inde myom mevcuttur. Bununla birlikte, genetik bileşeni de vardır; aile öyküsü ve/veya Afrika etnik kökeni olan kadınlarda prevalans daha yüksektir. Uterin myomların neden olduğu semptomlar arasında menoraji, dismenore ve pelvik ağrı bulunur (5). Fibroid tümörlerin anatomik lokasyonu, semptomları ve tedaviyi etkiler. Saplı dahil olmak üzere subserozal tümörler endometriyal kaviteden en uzakta yer aldığından, en az menstrüel kanama şikayetine neden olurlar. İnamural miyomlar kaslı uterus duvarı içinde yer alır ve endometriyal kaviteyi bozarak menstrüel semptomlara neden olabilirler. Submukozal (submüköz) myomlar kısmen veya tamamen endometriyal kavite içinde yer aldığından şiddetli menstrüel kanama semptomlarına neden olabilirler (6).

AUK için medikal tedaviler arasında antiprogesteronlar, antifibrinolitikler ve hormonal tedaviler (kombine oral kontraseptif haplar ve progesteron, danazol ve gonadotropin salgılayan hormon analogları) bulunur. Öte yandan, cerrahi tedaviler histerektomi ve endometriyal ablasyonu içerir. Oral noretisteron maliyet etkindir ve AUK ile ilişkili kanamanın azaltılmasında etkin bir role sahiptir. Oral progesteronlar birçok hastada tedavide tercih edilirler; ancak hastalar uzun süre ilaç kullanmayı tercih etmediği için tedaviye uyum düşük

izlenir. İnteruterin levonorgestrel için önerilen kullanım süresi beş yıldır, geri dönüşümlü ve maliyet etkindir. Progestin etkisi ile meydana gelen endometriyal desidüalizasyon sonucu menstrüel kan kaybı %75-90 oranında azalır, böylece anemi parametreleri düzelir (3,7). Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilere göre LNG-RIA kullanımının kanamayı azaltmaya olan etkisi, noretisteron (5 mg günde 3 kere, siklusun 5-26. günleri) veya traneksamik asitin kanamayı azaltmaya olan etkisinden fazladır ve endometriyal ablasyon ile elde edilen etkiye neredeyse eşittir. Hasta memnuniyeti ise histerektomi ve ablasyonla kıyaslandığında daha iyidir (8).

Myom kaynaklı anormal uterin kanaması olan hastalarda kullanılan intrauterin levonorgestrel ve oral noretisteron tedavilerinin menstrüel kanamayı azalttığı, hemoglobin ve hematokrit düzeylerini iyileştirdiği gösterilmiştir. İnteruterin levonorgestrel yerleştirildikten sonra ilk altı ayda intermenstrüel kanamaya neden olur, amenore sıklıkla altıncı ayın sonunda belirginleşir. Bu çalışmada uterin myoma bağlı anormal uterin kanama şikayeti olan hastalarda intrauterin levonorgestrel ve oral noretisteron kombine tedavisinin kanamaya olan etkisini bulmayı hedefledik. Progestagen tedavisinin myom boyutuna olan etkisini ikincil sonuç olarak bulmayı amaçladık.

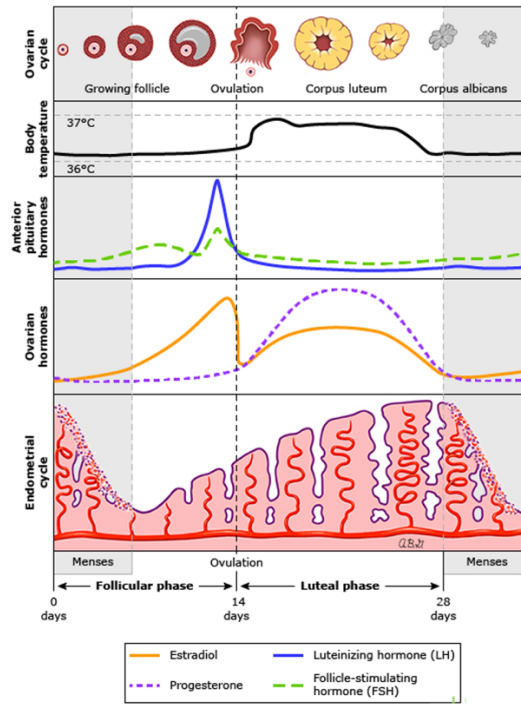


(Ligamentum latum uteri), uterusu komple kaplayan peritondan oluşmaktadır, uterusu pelvik yan duvarlara asarak pariyetal periton ile devam eder. Round ligament; uterusun cornularından başlayıp inguinal kanalın içinden labium majusun subkutan dokusuna karışır. Kardinal ligament (Mackenrodt bağı); vajinanın üst kısmı ve serviksi pelvik yan duvarlara bağlayan pelvik taban fasyasının bir bölümüdür ve fibromüsküler doku açısından zengindir. Puboservikal ligament uterusu alttan destek görevi görür. Uterosakral ligament, sakrum ile serviks üzerindeki fasya arasındaki fibromüsküler dokudur.

Uterus internal iliak arterden dal alan uterin arter tarafından beslenir. Uterin ven, arter paralelinde internal iliak vene açılır. Fundusun lenfleri over arteri ile beraber seyrederek L1 hizasında paraaortik lenfatiklere dökülür. Serviks ve korpusun lenfleri ise eksternal ve internal iliak lenfatiklere açılır. Birtakım lenfatikler de round ligament boyunca seyrederek inguinale süperficialislere dökülür. Uterusun parasempatik lifleri S2-S3-S4 ten, sempatik lifleri ise T12 ve L1'den köken alır (12).

## 2.2 MENSTRÜEL SIKLUS

İlk menstrüasyondan (menarş) menapozu kadarki süreçte, her ay meydana gelen üreme amaçlı olan hormonal değişim (şekil 2) ve kanama ile seyreden başta genital yollar olmak üzere tüm vücudu etkileyen siklik döngü menstrüel sıklustur.

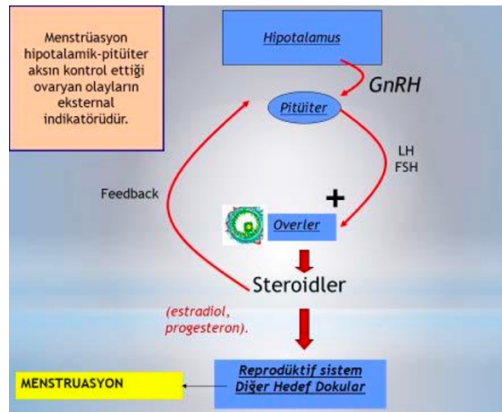


Şekil 2.2. Menstrüel siklus, hormonal ve endometriyal değişim

Döngü yaklaşık  $28 \pm 7$  gün, mens süresi  $5 \pm 3$  gün sürer. 20-80 ml kadar olan kanamalar normal aralıktadır. Menstrüasyon kanamasının başladığı ilk gün siklusun ilk günü kabul edilir. Ovumun olgulaşması, ovulasyon ve döllenmiş yumurta için rahmin hazırlanması döngünün üreme amacına yönelik hedefleridir (13,14). Embriyonun implantasyonuna yönelik endometriyumda hazırlıklar başlar, proliferasyon olur. Gebelik meydana gelmez ve insan koryonik gonadotropini (hCG) yükselişi olmazsa corpus luteum geriler, böylece progesteronun kandaki düzeyi azalır, progesteron çekilme kanaması olur (15).

Menstrüasyon için gerekli 5 koşul vardır (Şekil 3);

1. Gonodotropin Salgılatıcı Hormonun (GnRH) hipotalamustan pulsatil salınması,
2. Hipofizden salgılanan gonotropinlerin overleri uyuracak düzeyde salgısı
3. Overlerde bulunan foliküllerden östrojen üretilmesi için uygun reaksiyonların olması
4. Hormonal impulslara endometriyal cevap oluşması
5. Genital sistem anatomisinin normal olması (13,14).



Şekil 2.3. Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks

Normal menstrüel döngü uterin ve ovaryan döngü şeklindedir. Ovaryan döngüyü folliküler ve luteal evre; uterin döngüde bunların karşılığını proliferatif ve sekretuar evre oluşturur. Endometriyumda hormonların etkileri reseptörleri aracılığıyla oluşmaktadır. Geç proliferatif fazda endometriyumda östrojen reseptör hakimiyeti varken ovulasyon meydana geldikten sonra azalır. Sekresyon fazında progesteron reseptörleri endometriyal glandüler epitelde azalırken myometriyum ve stromada değişmez (16).

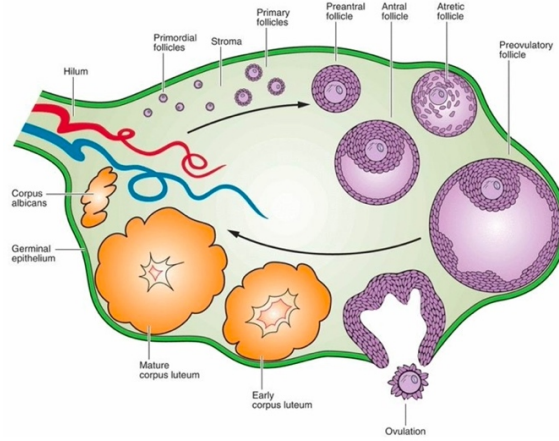
Her döngü arası süre üreme çağında ortalama 28 gün iken anovulatuvar siklus nedeniyle adölesan dönemde ve perimenapozal dönemde süre uzayabilir. Bu süreyi belirleyen foliküler evredir. Luteal evre süresi sabittir, foliküler evrenin süresi değişkenlik gösterir (13,17).

### **2.2.1. Foliküler Faz**

Foliküler faz döngünün ilk yarısıdır ancak önceki döngünün geç luteal fazında folikülogenez başlar, menstrüel faz boyunca devamlılık gösterir. Mensin başlangıcıyla başlayan ovulasyona kadar olan faz foliküler fazdır. Overin hormonal olarak en az aktif olduğu dönem olan erken foliküler fazda düşük serum östradiol ve progesteron konsantrasyonları mevcuttur. Geç luteal faz ya da erken foliküler fazda östradiol, progesteron ve luteal faz inhibin-A hormonlarının negatif feedback etkileri ortadan kalktıktan sonra GnRH pulsatilitesinde artış ve serum FSH konsantrasyonunda yaklaşık %30'luk bir artış meydana gelmektedir. Folikül stimüle edici hormonun (FSH) kandaki miktarının artması ile bir grup folikül büyümeye başlar, bir yandan östrojen salgılar ve böylece endometriyum proliferer olur (18,19).

Overde bulunan folikülleri 1-2mm çapındaki primordiyal foliküller oluşturur. Her döngüde primordiyal foliküllerin bir bölümü seçilerek (recruitment) büyür, olgunlaşır, ovule olmaya hazır hale gelir. Ovule olacak foliküller sırasıyla preantral, antral ve preovulatuvar folikül olarak olgunlaşır (17), (şekil 4). Foliküler büyüme gonodotropin stimülasyonuna bağlıdır, menstrüel döngünün başında FSH artar, döngünün 5-6. gününde büyümeye devam edecek foliküllerin seçilmesini sağlar. Aromataz enzimi ve östrojen aktivitesi en hızlı olan folikül maturasyona uğrar. Maturasyona uğrayan folikülden salgılanan östrojen negatif geri bildirim ile FSH salgısını baskılar, böylece diğer foliküller atreziye uğrar. Foliküler fazın sonuna doğru dominant folikül nihai 20-26 mm olacak şekilde günde ortalama 2 mm büyür. Dominant folikül 8-12. günler arasında olgunlaşır ve sonrasında 13-15. günlerde ovulasyon meydana gelir. Dominant folikül östrojen, inhibin-B, androjen ve progesteron sentezler; östrojen ve inhibin etkisi ile foliküler fazın sonuna doğru FSH iyice azalır.

Östrojenin yaklaşık 50 saat kadar 200-300 pg/ml kan değeri ön hipofize pozitif geri bildirim yapar, luteinize edici hormon (LH) yükselmeye başlar, LH kan düzeyi en yüksek seviyeye ulaştıktan yaklaşık 18-36 saat sonra ovulasyon gerçekleşir, sonrasında luteal faza geçilir (13,17,20).



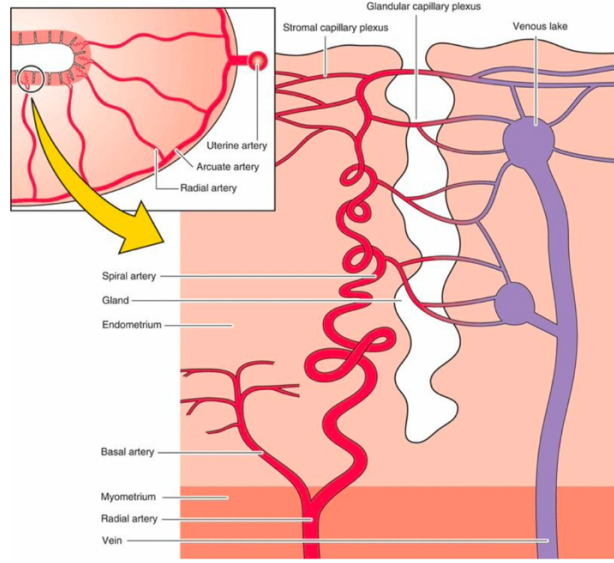
**Şekil 2.4.** Folikülogenez, ovulasyon ve corpus luteum şematik görüntüsü

### 2.2.2. Luteal Faz

Ovulasyon gerçekleşikten sonra graaf folikül granüloza hücreleri büyür, sarı pigment birikir ve corpus luteumu (şekil 4) oluşturması ile luteal faz başlar. Corpus luteum progesteron salgılar, sekretuar endometriyumu oluşturarak implantasyon için uygun ortam sağlar. Kan LH düzey yüksekliği corpus luteumun devamlılığını sağlar (21). LH sitümlasyonu kesildiğinde corpus luteum corpus albikansa dönüşür (18). Corpus luteumun gerilemesi ile bir sonraki döngünün foliküler gelişimi başlar. Menstrüasyon kanaması başlamadan 2 gün önce inhibin-A kan düzeyi düşer, FSH seviyesi artar, böylece folikül gelişimi başlar. Döllenme olmadığında endometriyal dokular menstrüel kanama olarak atılır, kanama ortalama 4-6 gün sürer (13). Döllenme olduğu takdirde plasentadan salgılanan human koryonik gonodotropin (hCG) LH benzeri etki yaratarak corpus luteumu uyarır, progesteron salgısı devam eder.

### 2.2.3. Endometriyal Değişiklikler

Endometriyum 2 tabakadan oluşur; desidua bazalis ve desidua fonksiyonalis. Fonksiyonel tabaka zona kompakta ve zona spongioza olmak üzere iki bölümden oluşur. Fonksiyonel tabaka her menstrüasyon döngüsünde proliferasyona uğrar, blastokistin implantasyonuna hazırlık sağlar ve döllenme meydana gelmediğinde menstrüel kanama şeklinde atılır. Desidua bazalis, damar ve bezlerden zengin olup zona spongiozanın altında yer alır, myometriyal doku ile komşudur. Bu tabaka proliferasyona uğramaz ve menstrüasyon kanamasından sonra endometriyal dokunun yeniden oluşmasını sağlar (şekil 5) (13,18).



**Şekil 2.5.** Endometriyal anatomi

### 2.2.3.1 Proliferatif Faz

Kanamamanın birinci günü menstrüasyon döngüsünün ilk günü olup proliferatif fazın başlangıcıdır. Bu evrede endometriyal fonksiyonel tabakada proliferasyon olur (22). Proliferatif faz, foliküllerin büyümesi ve artan östrojen sekresyonu ile ilişkilidir, bu steroidal etkinin sonucu olarak endometriyumun yeniden inşası ve büyümesi başlar (23).

Endometriyal kalınlık proliferatif fazın erken evresinde 2mm altındadır. Döngünün yaklaşık 5. gününde desidua bazalisin mitotik aktivitesi epiteli yeniden oluşturur, bezler yenilenir, proliferatif fazın orta ve sonlarına doğru stroma ve bezlerde progesteron ve östrojen reseptör aktivitesi maksimum seviyeye ulaşır. Bu fazın sonunda endometriyal kalınlık 5-8 mm kadar olur (13,24,25).

### 2.2.3.2 Sekretuar Faz

Corpus luteumun oluşması ile kan progesteron düzeyi artar, böylece sekretuar faz başlar (18). Bu fazda progesteron kan düzeyinin artması ile glikojenden zengin sitoplazmik vakuoller ve spiral arterler meydana gelir, fazın sonuna doğru spiral arterler uzar ve kıvrıntılı bir hal alır (24,25).

Döngünün 17-18. günlerinde glandüler epitelde subnükleer intrasitoplazmik glikojen vakuolleri oluşması ovulasyonun gerçekleştiğine dair ilk histolojik işarettir. Dev mitokondri ve nükleolar kanal sistemi gland hücrelerinde belirir. Sonrasında glikoproteinlerin ve peptitlerin

endometriyal boşluğa sekreyonu gerçekleştirir. Döngünün 21-27. günlerinde gerginleşmiş kıvrımlı glandlar belirginleşir, endometriyal stroma ödemi baskın morfolojik özellik olarak izlenir. Prostoglandinlerin ve vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) üretimi ile vasküler geçirgenlik artar ve vasküler proliferasyon gerçekleşir. Bu durum otokrin ve parakrin faktörlerine yol açar (26).

Desidüalizasyon süreci progesteron etkisi altında başlar, parakrin ve otokrin faktörler aracılık eder. 22-23. döngü günlerinde sitonükleer genişleme, artmış mitotik aktivite ve bazal membran oluşumu izlenir. Desidual hücreler hem menstruasyonda hem de implantasyonda kilit rol oynar (27,28,29).

### **2.2.3.3 Endometriyal Yıkım Fazı**

Döllenme olmadığında corpus luteum geriler, progesteron ve östrojen kan düzeyleri azalır. Östrojen ve progesteronun çekilmesi vazomotor reaksiyonlar, apoptoz süreci, doku kaybı ve son olarak menstrüasyona neden olur. Progesteron çekilmesi sonucu prostoglandin, sitokin ve VEGF reseptör konsantrasyonu artar. VEGF hem anjiogenez ile hem de bazal tabakanın bileşenlerini yıkan matris metaloproteinaz (MMP) ekspresyonunu etkiler. MMP aktivitesi ile matriks parçalanır (26). Endometriyumun ilerleyici enzimatik yıkımı kapilleri ve venöz vasküler sistemi bozar, bu da interstisyel kanamaya ve endometriyal kaviteye kan geçişine sebep olur. En sonunda yıkım endometriyal fonksiyonel tabakanın en derinine ilerler ve bazal arteriyollerin yıkımı sonucu menstrüel kanama meydana gelir (30,31).

### **2.2.4 Steroid Hormonlara Endometriyal Yanıt**

Her ovulatuvar siklus sonunda görülen kanama östrojen ve progesteron çekilmesi ile olur. Aynı mekanizma luteal fazda gonodotropin aniden azaldığında (örneğin GnRH antagonisti ile tedavi) ya da postmenapozal östrojen ve progesteron hormon tedavisi alan kadınlarda meydana gelen kanamada izlenir.

Progesteron ve östrojen hormon kan seviyelerinde düzensizlik olması sonucu östrojen çekilme kanaması, östrojen kırılma kanaması, progesteron çekilme kanaması ve progesteron kırılma kanaması meydana gelir.

**Östrojen çekilme kanaması:** Östrojen kan düzeyinde ovulasyondan önce düşme olması sonucu döngü ortasında lekelenme meydana gelir, bu duruma östrojen çekilme kanaması sebep olur.

**Östrojen kırılma kanaması:** Anormal uterin kanamanın sebeplerinden biri de ovulatuvar disfonksiyondur. Ovulatuvar disfonksiyonda görülen östrojen kırılma kanamasında karşılanmamış östrojen miktarı ve maruziyet süresine bağlı görülür.

**Progesteron çekilme kanaması:** Menstrüasyon kanaması veya progesteron tedavisi sonrası ilacın bırakılması progesteron çekilme kanamasına sebep olur. Östrojen ile karşılaşmış endometriyum sonrasında progesteron çekilme kanaması izlenir.

**Progesteron kırılma kanaması:** Progesteron östrojen oranı yüksek olduğunda, progesteron etkilerini dengeleyecek yeterli miktarda östrojen olmadığında oluşan kanamadır. Sadece progestin içeren kontraseptif (minipil), uzun etkili progestin içeren kontraseptif yöntemler (depomedroksiprogesteronasetat) veya kombine östrojen-progesteron içeren kontraseptif kullanımında progesteron kırılma kanaması izlenebilir (32,33)

## 2.3 ANORMAL UTERİN KANAMA

Anormal uterin kanama (AUK); artan hacim, süre veya sıklıktan kaynaklanan menstrüasyon değişiklikleri için kullanılan terimdir (1). Jinekologlara yapılan ayakta tedavi ziyaretlerinin üçte birini oluşturan ve perimenopozal ve postmenopozal yıllarda tüm jinekolojik konsültasyonların %70'inden fazlasını oluşturan yaygın bir jinekolojik şikayettir (34).

Anormal uterin kanama yüksek gelirli ülkelerde kadınlardaki demir eksikliği anemisinin en sık sebeplerindendir (35). Menstrüasyondan kaynaklanan ağır kan kaybı, demir depolarının tükenmesine yol açarak demir eksikliğine neden olabilir (36). Demir, enerji üretimi, solunum, DNA sentezi ve onarımı, miyosit fonksiyonu ve hücre bölünmesi dahil olmak üzere birçok fizyolojik süreçte kilit bir rol oynar (37). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) anemiyi 15 yaş üstündeki gebe olmayan kadınlarda 12.0 g/dl altında olması olarak tanımlar (38). Anemisi olan hastalarda <30 µg/L altında ferritin değeri demir eksikliğini saptamada %98 duyarlılığa ve %92 özgüllüğe sahiptir (39). Kanıtlar anormal uterin kanaması olan kadınlarda demir eksikliği anemi tedavisinin sağlık sonuçlarını ve yaşam kalitesini artırdığını gösterir (40,41).

### 2.3.1 Terminoloji

Toplum çalışmalarından alınan 5-95 persentil aralığına göre adet kanamasının frekans, düzen ve süresi ile ilgili değerler oluşturulmuştur. Üreme çağındaki kadınlarda menstruel kanamanın özellikleri uluslararası bir toplantıda yeniden tanımlandı (tablo 1) (33).

ÖZELLİK	TANIMLAYICI TERİM	NORMAL LİMİT
Menstrüasyon Sıklığı	SIK	<24 gün
	NORMAL	24-38 gün
	NADİR	>38 gün
Düzen (Sikluslar Arası Varyasyon)	YOK	—
	DÜZENLİ	±2-20 gün
	DÜZENSİZ	>20 gün
Kanama Süresi	UZAMIŞ	>8 gün
	NORMAL	4-8 gün
	KISALMIŞ	<4 gün
Aylık Kanama Miktarının Hacmi	FAZLA	>80 ml
	NORMAL	5-80 ml
	AZ	<5 ml

**Tablo 2.1.** Menstrüel anormallikler için tanımlayıcı terimler

### 2.3.2 Epidemiyoloji

Anormal uterin kanama üreme çağındaki kadınların hayat kalitelerini düşürerek; fiziksel, sosyal ve duygusal sıkıntılar ile finansal yüke yol açar. Amerikan verilerine göre; AUK yıllık 18-50 yaş arası her 1000 kadından 53'ünü etkilemektedir (42). Yaşlara göre anormal genital kanama nedenleri değişmektedir (tablo 2).

Yenidoğan	Premenarş	Adölesan	Reprodüktif Çağ	Perimenapozal	Postmenapozal
Östrojen çekilmesi	Travma, cinsel taciz	Anovulasyon	Anovulasyon	Anovulasyon	Polip
	Yabancı cisim	Koagülopati	Gebelik	Polip, myom	Kanser
	Enfeksiyon	Stres	Kanser	Kanser	Atrofi
	Sarkom	Gebelik	Polip, myom	Ekzojen hormon	Sarkom
	Puberte prekoks	Enfeksiyon	Endokrin bozukluklar		
			Ekzojen hormon		

**Tablo 2.2.** Yaşlara göre anormal genital kanama nedenleri

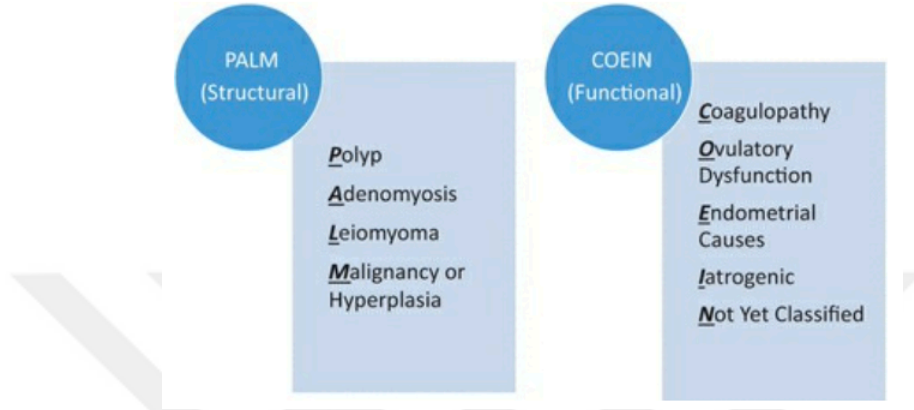
### 2.3.3 Etiyoloji ve Sınıflandırma

2011 yılında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'ndan (FIGO) bir grup uzman, AUK'a neden olan bozukluklar için bu durumun anlaşılmasını, değerlendirilmesini ve tedavisini kolaylaştıran bir sınıflandırma önermiştir, bu şema, her harfin kanama etiyojilerinden birini gösterdiği PALM-COEIN olarak bilinir (şekil 6).

FIGO klasifikasyon sistemine göre AUK nedenleri;

1. Endometrial polipler,
2. Adenomyozis,
3. Leiomyomlar,
4. Malign lezyonlar ve endometrial hiperplazi,
5. Koagülopatilere bağlı sistemik hemostaz bozuklukları,
6. Ovulatuvar disfonksiyon,

7. Endometrial hastalıklara bağlı endometrial hemostazın bozulmasına neden olan faktörler
8. İyatrojenik nedenler,
9. Henüz sınıflandırılmamış lokal veya sistemik durumlara bağlı (kaynak 1,4)



**Şekil 2.6.** FIGO PALM – COEIN Sınıflama Sistemi

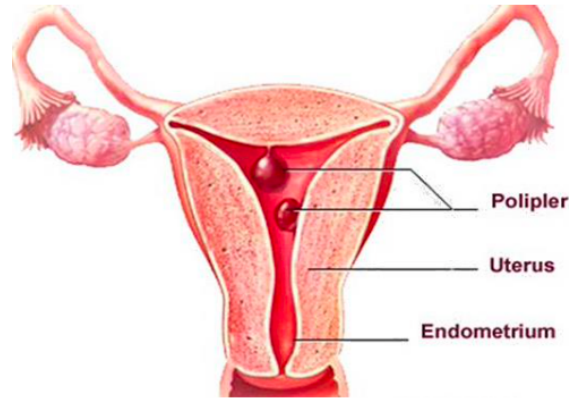
### 2.3.3.1 Anormal Uterin Kanamanın Yapısal Nedenleri

FIGO sınıflamasının PALM kısmı anormal uterin kanamanın yapısal nedenleri için kullanılmakta iken; yapısal olmayan sebepleri için COEIN kısaltması kullanılır. Endometriyal polipi olan kadınlarda fazla kanama ve intermenstruel kanama en sık görülen paterndir. Hemostatik mekanizmadaki değişimler ve vazoaktif büyüme faktörlerinin salgılanması nedeniyle myomu olan kadınlarda genellikle fazla miktarda kanama izlenir (33).

#### 2.3.3.1.1 Polip

Endometrium bez ve stromasından köken alan, endometriyal kaviteye uzanan, kendi damarlanması olan hiperplastik yapı endometriyal polip olarak tanımlanır (şekil 7). Çoğunlukla benign olup ancak bazen malign dönüşüm izlenebilir (43,44,45). Polipler tek veya çoklu olabilir, birkaç milimetreden santimetreye kadar ölçülebilir ve sapsız veya saplı olabilir (46). Polipli premenapozal hastaların yaklaşık %67'sinde intermenstruel kanama ya da anormal uterin kanama görülür (47). Transvajinal ultrasonografi (TVU) (duyarlılık, %91; özgüllük, %90), salin infüzyon sonografi (SIS) (duyarlılık, %95; özgüllük, %92), diagnostik histereskopi

(duyarlılık, %90; özgüllük, %93) ve histerosalpingografi (duyarlılık, %98; özgüllük, %35) tanıda kullanılır (48).



**Şekil 2.7.** Uterin polip

Poliplerin kesin nedeni bilinmemekle birlikte olası etiyolojiler arasında genetik, biyokimyasal ve hormonal faktörler yer alır (49,50). Polip gelişimi için risk faktörleri arasında yaş, tamoksifen kullanımı, artan endojen veya eksojen östrojen seviyeleri, obezite ve Lynch sendromu yer alır (51). Poliplerin prevalansı %7.8 ile %34.9 arasında değişmektedir ve prevalansı yaşla birlikte artar (48). Fakat postmenapozal dönemde endometriyal polip prevalansının artması ya da azalması net değildir. Endometrial poliplerin, diğer jinekolojik benign hastalıklardan olan servikal polip, myom ve endometriyozis ile ilişkili olduğu görülür (52,53,54, 55).

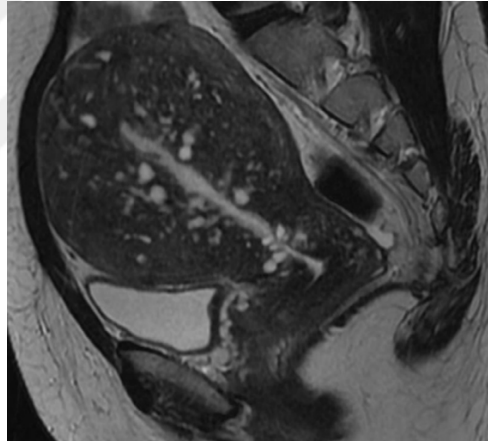
Hormon tedavisi ile endometrial polip arasındaki olası ilişki hakkında veriler çelişkilidir, bazı çalışmalar hormon tedavisi kullanan kadınlarda endometrial polip prevalansının yüksek olduğunu bildirirken, bazı çalışmalar yüksek olmadığı bildirmektedir. Oral kontraseptiflerin yanı sıra yüksek anti-östrojenik aktiviteye sahip progesteronların endometrial polip oluşumunun önleminde koruyucu etkisi olabilir. Levonorgestrel içeren rahim içi araç kullanımının endometrial polip tedavisinde ya da düşük riskli popülasyonda profilaksiste etkili olduğuna dair yeterli bulgu yoktur (52,56).

#### **2.3.3.1.2 Adenomyozis**

Myometriyum içerisinde endometriyal yapıların bulunması olarak tanımlanır (57). Ektopik endometriyal yapılar myometriyumun hipertrofisine sebep olur, uterus genişler.

Hastaların 1/3'ü asemptomatik olup semptomatik olgularda menstruasnyonda sıklıkla ağrı ve yoğun kanama izlenir (58). Kanıtlar, adenomyozisin patolojik özelliklerinin anormal gen ekspresyonu, artmış anjiyogenez ve proliferasyon, azalmış apoptoz, bozulmuş sitokin ekspresyonu, lokal östrojen üretimi, progesterona direnç, artan sinir yoğunluğu ve immünolojik oksidatif stres ile ilişkili olduğunu destekler (59).

Tanısı histopatoloji, manyetik rezonans (MRI) ve ultrasonografi ile konulur. TVU (duyarlılık, %89; özgüllük, %89) ekojenik çizgiler, miyometriyal kistler, miyometriyumun globüler konfigürasyonu veya asimetrik kalınlaşması ve miyometriyal heterojenite içerebilir. Adenomyozisin uterus vaskülaritesini arttırdığı göz önüne alındığında, renkli Doppler ultrasonda penetran damar paterni görülebilir (60). T2 ağırlıklı MRI'da (duyarlılık, %86; özgüllük, %86) diffüz veya fokal endometrial-miyometriyal bileşke zonu genişlemesi, heterotopik endometriyal doku adaları, heterotopik bezlerin kistik dilatasyonu ve noktasal hiperintens kanama odakları görülebilir (şekil 8) (61).



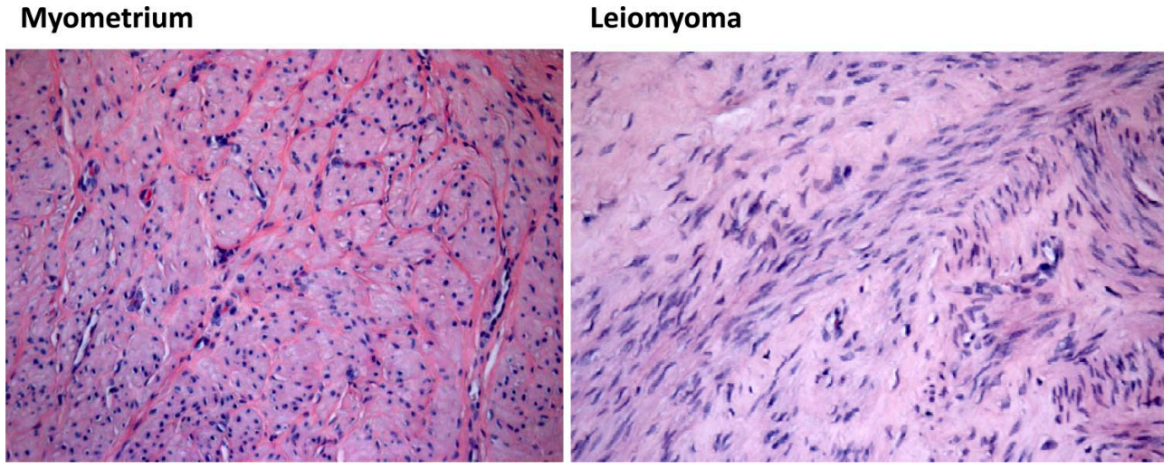
**Şekil 2.8.** MRI'da adenomyosis görünümü

Adenomyosis cerrahi veya medikal tedavisi ile ilgili yapılmış büyük kontrollü çalışma yoktur. Progestin tedavisi, GnRH agonistleri ile baskılama tedavisi ve aromatoz inhibitörleri faydalı olabilir (62). Adenomyosisi olan kadınlarda LNG-RİA takmanın menoreji ve dismenore şikayetlerini azaltmada oldukça etkili olduğu görülür (8).

### **2.3.3.1.3 Leimyom**

Miyometriyumda oluşan düz kas kökenli benign karakterde neoplazmdır. Miyometriyumda zenginleşmiş damarlanmaya sahip organize düz kas hücre demetleri

izlenirken; leiomyomda azalmış damar yoğunluğu, bol extrasellüler kollajen içeren düz kas hücreleri izlenir (şekil 9) (63).

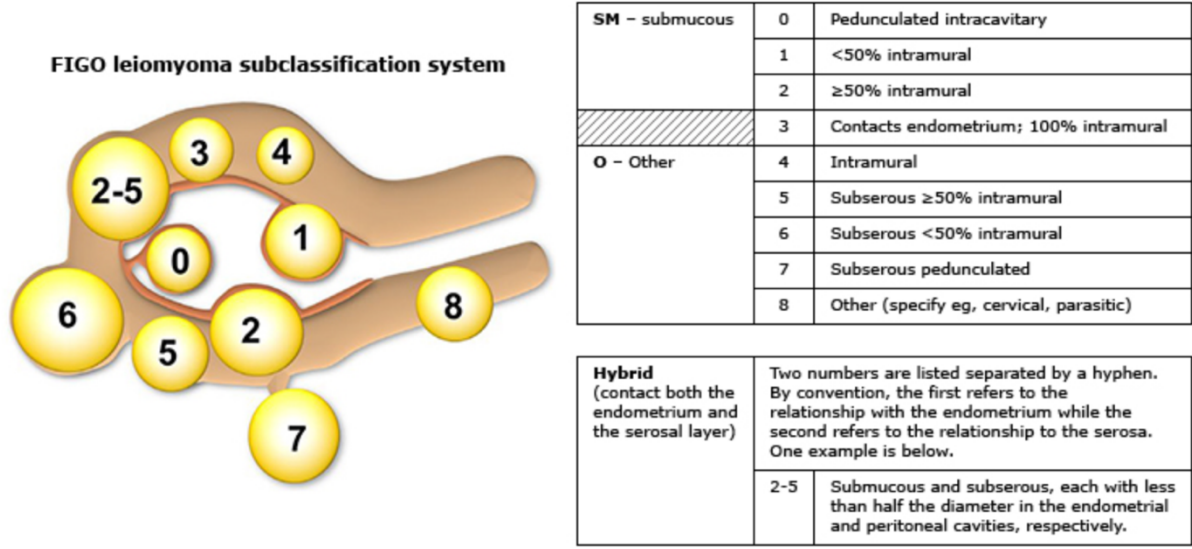


**Şekil 2.9.** Myometriyum ve leiomyomda izlenen düz kas hücreleri

Myoma uteri ya da fibroid olarak da isimlendirilir. Premenopozal kadınlarda başlıca histerektomi endikasyonlarından biri olan uterus fibroidleri önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Toplumda oldukça yaygındır ve myomlu hastaların yaklaşık %25'inde semptom izlenir (64, 65). Menstrüasyon değişiklikleri (ağır, düzensiz, uzamış uterin kanama), bası semptomları (pelvik ağrı/bası, obstrüktif semptomlar), demir eksikliği anemisi, gebelik komplikasyonları ve infertiliteye sebep olabilir. Afrika ve Kafkas etnik kökeni olan kadınlarda daha sık görülse de tüm dünyada prevalansı yüksektir. (66,67).

Myomlar boyut, lokalizasyon gibi yönlerden farklılıklar gösterir, bu nedenle FIGO myomları alt sınıflara ayırmıştır (Şekil 10). Myomların üçüncül sınıflandırmasını içeren sistem, submukozal grubu orijinal Wamsteker ve ark. sistemine göre sınıflandırır ve intramural, subserozal ve transmural lezyonlar için kategorizasyonlar ekler. İntrakaviter lezyonlar endometriuma dar bir sapla ( $\leq$ %10 veya myomun üç çapının ortalaması) bağlanır ve Tip 0 olarak sınıflandırılırken, Tip 1 ve 2 lezyonun bir kısmı intramural olup; Tip 1'de ortalama çapın %50'sinden az ve Tip 2'de ise en az %50'dir. Tip 3 lezyonlar tamamen intramural olup endometrium ile ilişkilidir. Tip 4 myomlar, endometriyal yüzeye veya serozaya uzanımı olmayan, tamamen myometriyum içinde olan intramural myomlardır. Subseröz (Tip 5, 6 ve 7) myomlar submukoz myomların ayna görüntüsünü temsil eder: Tip 5 en az %50 intramural, Tip 6 %50'den az intramural ve Tip 7 serozaya bir sapla ( $\leq$ %10 veya lmyomun üç çapının ortalaması) tutunmuştur. Transmural lezyonların sınıflandırılması, hem endometriyal hem de

serozal yüzeylerle olan ilişkilerine göre kategorize edilir. Önce endometriyal ilişki, ardından serozal ilişki not edilir (örn. Tip 2-5). Ek bir kategori olan Tip 8, miyometriyumla hiç ilgisi olmayan myomlar için ayrılmıştır ve servikal lezyonları, uterusu doğrudan bağlanmayan ligamentlerde bulunanları ve diğer benzerleri içeren "parazitik" lezyonlar olarak adlandırılır (68).



**Şekil 2.10.** FIGO leiomyom alt gruplama sistemi

Myomu olan kadınlarda ağır menstruel kanama, anormal uterin kanamanın en sık görülen formu olmasına rağmen kadınların çoğunda anormal uterin kanama görülmez. Myom prevalansının bu kadar yüksek olmasının sebebi, anormal uterin kanama veya herhangi bir sebeple yapılan jinekolojik muayenede farkedilmesidir. Myomlar uterin kaviteyle ilişkili olmadığı sürece genellikle anormal uterin kanamaya sebep olmazlar. Yumurtlama dönemindeki kadınlarda ağır ve uzun süreli kanamanın sebebi myomlar olabilir, anovulasyon veya diğer nedenlerden kaynaklanan kanamayı şiddetlendirebilirler (69). Myomlara bağlı kanamaların mekanizması net değildir; ancak lokalizasyonu ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Histopatolojik çalışmalar submüköz ve derin yerleşimli intramural myomların endometriyumun gerilmesine neden olduğunu göstermektedir. Kompresyon ve epitel yüzeyindeki sürtünmeden kaynaklanan travma, fokal kronik inflamasyona ve ülserasyona neden olur ve kanama ile sonuçlanır (70). Endometriyum hasarı ve kompresyonu platelet kümelenmesi gibi hemostatik mekanizmaları bozabilir. Büyük çaplı damarların hasarına sebep olan myomlarda daha fazla ağır uzamış kanama izlenebilir (71,72) Ayrıca myomlarda VEGF, bazik fibroblast büyüme

faktör (bFGF) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi çoklu anjiyogenik büyüme faktörünün ekspresyonu değiştirmiştir ve muhtemelen myomlarda izlenen vasküler anormalliklerden sorumludur (73,74). Bu vasküler değişiklikler muhtemelen submüköz myomlarla ilişkili ağır menstrüel kanamaya katkıda bulunur.

Myomatöz uterus, bFGF ve reseptöründe normal uterusun farklılıklar görülür. Myomlar, myometriyumdan daha yüksek miktarlarda bu anjiyogenik büyüme faktör mRNA'sına sahiptir ve myoma ait hücre dışı matriste bFGF protein deposu bulunur (75). Bu bulgu, bFGF'nin heparin bağlayıcı bir büyüme faktörü rolü ile tutarlıdır (76). Myoma bağlı kanaması olan kadınların endometriyumunda normal sikluslara sahip kadınların endometriyumuna kıyasla tip I bFGF reseptörünün anormal ekspresyonu izlenir (77). Kültürde bFGF'nin myom hücrelerinin çoğalmasını uyardığı görülmüştür (78).

Myomların patofizyolojisi net bilinmemektedir; ancak bu tümörlerin oluşumunda ve büyümesinde, fibrotik süreçlerde ve anjiyogenezde önemli rolü olan büyüme faktörleri, steroid hormon konsantrasyonlarının yanı sıra genetik yatkınlık da rol oynar (79). Myomların %40-50 kadarında neoplaziye spesifik kromozomal farklılıklar görülmüştür. Trizomi 12 t(12-14)(q15;q23-24) ve 3q delesyonu del(7)(q22q32) bu kromozomal anormalliklerdendir. Bu genetik farklılık uterusun östrojen ve progesteron hormon yanıtını etkiler (80,81).

Yapılan çalışmalar östrojen ve progesteron hormonlarının myom boyutunu arttırdığını göstermektedir. Myomlar üreme çağında görülür, postmenapozal dönemde geriler. Düşük parite, ilk doğumunu geç yaşta yapmış olmak, infertilite, erken menarş ve kombine oral kontraseptiflere erken yaşta başlanması (13-16 yaşlar) risk faktörlerini oluşturmaktadır (82). 13 ile 16 yaşları arasında kombine oral kontraseptiflere maruz kalma, göreceli miyom riskinde artışa neden olurken, genel olarak kullanım, kullanım süresiyle doğru orantılı olarak koruma göstermiştir (83). 20 hafta üzerinde 1 veya daha fazla doğum yapmak myom oluşumunu azaltır. Hem hamilelik hem de kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında östrojen ve progesteron konsantrasyonları yüksektir, ancak her iki faktör de miyom riskini azaltır. Bu nedenle, steroid hormonlarının konsantrasyonları dışındaki etkiler önemlidir. Ortak faktör, adet döngüsünün olmaması olabilir. Bir hipotez, myom oluşumunun, menstrüasyon sırasında miyometriyal hücrelerde potansiyel hipoksiden kaynaklanan bir yanıt olarak görülebileceğidir. Çevresel faktörler de myom oluşum riskini etkiler. Birçok çalışma sigara içmenin riski azalttığını göstermiştir. Önemli miktarda kırmızı et tüketimi artan nispi risk ve yeşil sebzelerin tüketimi

azalmış risk ile ilişkilendirilir. Bununla birlikte, diyet müdahalesinin insidans veya semptom paternlerinde değişikliklere yol açtığına dair bir kanıt yoktur (84,85) (tablo 3).

Etken	Myom riskine olan etki	Tahmini sebep
Afrika etnik köken	Artırır	Genetik yatkınlık, hormon sekresyonu ya da metabolizma
Erken menarş	Artırır	Kronik östrojen maruziyeti
Kombine oral kontraseptif	Azaltır	Östrojene maruziyetinin progesteron ile karşılanması
Gebelik	Azaltır	Östrojen maruziyetinin kalkması; postpartum involüsyonda uterusun yenilenmesi
Postmenapoz	Azaltır	Kan östrojen hormon seviyesinin azalması
Obezite	Artırır	Androjenlerin östrojene dönüşmesi ve sex-hormone binding globülin (SHBG) düzeyinin azalması
Sigara	Azaltır	Kan östrojen hormon düzeyi azalır (aromataz aktivitesi azalır, SHBG düzeyi artar.)

**Tablo 2.3.** Myomlara etki eden etmenler

Gonadal steroid hormonların myom patogeneziindeki etkisi önemlidir. Geleneksel öğretiler her zaman östrojenin önemini vurgulasa da progesteronun yeri çok önemlidir. Progesteron reseptör sayısı normal myometriyum dokusuyla kıyaslandığında myomlarda artmış olarak izlenir (86,87). Östrojenin uterus üzerindeki mitotik aktivitesi gösterilmiştir. Aksine progesteron, kültür koşullarına bağlı in vitro olarak hem büyümeyi teşvik edici hem de büyümeyi inhibe edici olabilir. Myom gelişimde progesteronun etkisi net değildir, myom gelişimini hem artırıcı hem de azaltıcı etkisi vardır (88,89). Progestinlerin büyümeyi artırıcı etkisi Bcl-2 gen ekspresyonunu indüklemesi ile ilişkilidir. Bcl-2 geni apoptozisi inhibe eden ve hücre replikasyonunu destekleyen Bcl-2 proteini üretir (90). Bcl-2 proteini ekspresyonu progesterine cevap olarak myom hücrelerinde belirgin şekilde artar (91). Normal myometriyal hücrelerde Bcl-2 ekspresyonu ile östradiol ve progesterine cevap vermez ve menstrüel siklus boyunca değişiklik izlenmez.

Menstrüel siklusun luteal fazı sırasında, myomların mitotik aktivitesinde artış izlenebilir. Progesteronun mitojenik aktiviteden kısmen sorumlu olduğu gösterilmiştir. Progesteron, myom hücrelerinde mitotik aktiviteyi uyaran otokrin veya parakrin büyüme

faktörlerinin üretimini indükleyerek etki ediyor olabilir. Birçok büyüme faktörü ve reseptörlerinin ekspresyonunun normal myometriuma göre uterus leiomyomlarında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu büyüme faktörlerinin az bir kısmı progesteronun baskın olduğu menstruasyonun luteal fazında artar. Şimdiye kadar sadece endotelial büyüme faktörünün (EGF) yüksek ekspresyonu, luteal faz sırasında myomun mitotik aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) ve prolaktin gibi östrojenle düzenlenen büyüme faktörlerinin leiomyom büyümesindeki rolü, leiomyomların mitotik aktivitesinin en düşük olduğu foliküler faz sırasında yüksek ekspresyona sahip olduklarından gizemini korumaktadır (92).

Hayvan çalışmalarında, fare ve Gine domuzunda eksojen östrojen maruziyetinin uterin fibroidleri indüklediği ve bu etkinin daha sonra progesteron ile inhibe edildiği görülmüştür (63). Hayvan modellerindeki (örn., fare, sıçan ve kobay) myomların, insan fibroidlerinde olan aşırı ekstrasellüler matriks üretimi özelliğinden yoksun olduğu görünmektedir. Bu da insan tümörü ile karşılaştırıldığında doğalarında temel bir farklılık olduğunu düşündürmektedir (93,94). Klinik ve invitro çalışmalar arasında köprü kuran bir yöntem olan ksenograft modelde farelerin surrenal bez kapsülüne insan fibroid parçaları yerleştirilmiştir. Fibroid ksenograftların büyümesi estradiol ve progesteron kombinasyonuna bağlıken, tek başına estradiol veya progesteronun büyümeyi uyaramadığı izlendi. Estradiol kendi başına bir mitojen olmasa da, progesteron reseptörlerinin ekspresyonu için esastır, böylece fibroid hücreler üzerindeki progesteron etkisini destekler (86). Özetle, miyomlar hücre proliferasyonu, extracellüler matris (ECM) birikimi ve hücrel hipertrofi yoluyla boyutlarını artırabilir ve tüm bu fonksiyonlar, östradiolün izin verici rolü ile progesteronun kontrolü altındadır.

#### **2.3.3.1.4 Malignite/hiperplazi**

Endometriyal hiperplazi ve malignite üreme çağındaki kadınlarda sık görülmesine de anovulasyon, karşılanmamış östrojen varlığı ve obezite gibi durumlarda insidansı artar. Progesteron ile karşılanmamış östrojene uzun süre maruziyet sonucu endometriyal gland ve stromada proliferasyon sonucu morfolojik anormallik başlar (95,96). Normal proliferasyonda endometriyal gland/stroma oranı  $<2/1$ ; normal sekretuar endometriyumda gland/stroma oranı  $>2/1$  olarak görülür. Atipisiz endometriyal hiperplazide gland stroma oranı artar (gland/stroma  $>2$ ). Atipili endometriyal hiperplazide ise gland ve stroma oranının daha da arttığı, lümende dışa taşma, hücrel mitoz ve nükleer atipi ile bezlerde bir düzensizlik izlenir (97,98)

Atipisiz endometriyal hiperplazi progesteron tedavisi sonrası spontan gerileyebilir ve adenokarsinoma dönüşme riski düşüktür. Atipili endometriyal hiperplaziler kanser öncüsü lezyonlardır, progesteron tedavisine direnç gösterebilir, bu nedenle en iyi tedavi yöntemi bu hastalarda cerrahidir. Tedavi edilmezse yaklaşık %10-30 oranında adenokarsinom gelişebilir (99). Kansere dönüşme riski tablo 4’te görülmektedir (100).

Hiperplazi Tipi	Kansere Dönüşme Riski
Basit hiperplazi	%1
Kompleks hiperplazi	%3
Atipili basit hiperplazi	%8
Atipili kompleks hiperplazi	%29

**Tablo 2.4.** WHO sınıflamasına göre hiperplazi ve kansere değişme yüzdeleri

### 2.3.4 Anormal Uterin Kanama Tanısal Yaklaşım

Menstrüel anamnez tanıda en önemli yöntemdir. Hastanın yaşı, adet sıklığı/düzeni/kanama süresi, ek hastalık varlığı, doğum kontrol hapı ve ilaç kullanımı (antikoagülan fenitoin, steroid...), cinsel aktif olup olmadığı, hirsütizm bulguları, vücut kitle indeksi, pelvik ağrı varlığı sorgulanmalıdır. Daha sonra fizik muayene ve pelvik muayene yapılır. Tiroid bezi, insülin direnci bulguları (akantozis nigricans...), hiperandrojenizm bulguları (akne, hirsütizm, kliteromegali...), hiperprolaktinemi bulguları (galaktore), ekimoz varlığı vs fizik muayene ile değerlendirilir. Cinsel aktif hastalarda spekulum muayenesi ile servikal polip ve serviksin diğer patolojileri, genital travmalar değerlendirilir. Tanıda labarotuvan testlerinden de yararlanır. Gebeliğin ekarte edilmesi önceliklidir. Tam kan sayımı ve ferritin düzeyleri ile anemi varlığı araştırılır. Pıhtılaşma faktörlerine bakılmalıdır. Midluteal fazda progesteron ölçümü ile ovulasyon varlığı belirlenir (13,15,17). Baş ağrısı ve meme şikayetleri (örn. galaktore) olan kadınlarda prolaktin düzeyi bakılabilir.

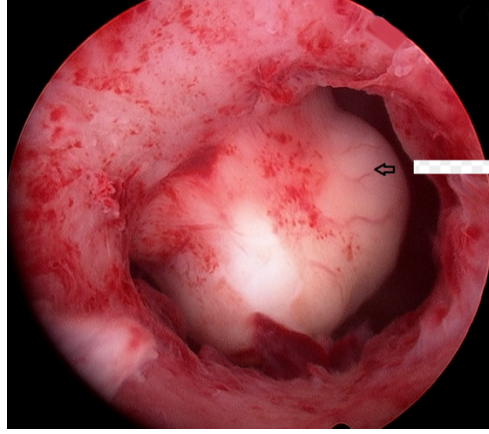
#### 2.3.4.1 Probe Küretaj

Endometriyal biyopsi, endometriyal karsinom veya premalign endometriyal lezyondan (atipili veya atipisiz endometrial hiperplazi) şüphelenilen hastaların tanısal değerlendirmesinde anahtar bileşendir (101). 45 yaş üstünden menapoza kadarki dönemde görülen 21 günden daha kısa sıklıkta menstrüasyon ya da 8 günden uzun süren kanama varlığında; 45 yaş altındaki kadınlarda kanama 6 aydan uzun süre persiste ediyorsa ve karşılanmamış östrojen maruziyeti öyküsü (örn. obezite, kronik ovulatuvar disfonksiyon), tedavisinin başarısızlığı veya yüksek endometriyal kanser riski taşıyan hastalarda (örn., tamoksifen tedavisi, Lynch veya Cowden sendromu) durumlarından biri eşlik ediyorsa endometriyal örnekleme düşünülmelidir (102,103,104)

#### 2.3.4.2 Görüntüleme Yöntemleri

Anormal uterin kanamada uterusu değerlendirmek için kullanılan en temel görüntüleme yöntemi transvajinal ultrasonografidir (TVU). Eğer TVU tanıda yeterli değilse veya daha fazla değerlendirme gerekiyorsa, salin infüzyon sonografi (SIS) olarak da bilinen sonohisterografi veya histeroskopi önerilir. Bu prosedürlerde endometriyal anatomiye daha iyi görmek için endometriyal kavitenin sıvı veya jel ile doldurulduktan sonra SIS'te ultrasonografi ile histeroskopide direkt olarak kamera ile değerlendirme yapılır. Histeroskopi daha pahalıdır, daha fazla anestezi gerektirir ve yapılırsa tercihen ofis ortamında yapılır (34).

**Histeroskopi:** İntrauterin kavite sıvı ile doldurulduktan sonra kamera ile uterin kaviteye girilen tanı yöntemidir. İntrauterin kavite ve bilateral tubaların incelenir. Semptomatik intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde altın standart tanı yöntemi histeroskopidir, ancak aynı zamanda en invaziv olan yöntemdir. Bu yöntemle biyopsi almak, uterin septum rezeksiyonu gibi uterin anomalilerin tedavisi veya polip, submüköz myom (şekil 11) gibi lezyonları eksize etmek, yapışıklıkları açmak mümkündür (13). Çok büyük myomlar (>4-5 cm) ve boşluğa %50'den fazla çıkıntı yapmayan myomlar histeroskopik eksizyon için uygun değildir (26).



**Şekil 2.11.** Histereskopi ile izlenen submüköz myom

Histeroskopi genellikle ilk seçenek tanı yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Bunun nedenleri girişimsel olması, yüksek maliyet ve tecrübeli hekim gerektirmesidir. Tanıda histeroskopinin başarısında etkili önemli faktörler; uygun hasta seçimi ve bu uygulama alanında tecrübeli uzmanlar tarafından yapılmasıdır (105,106).

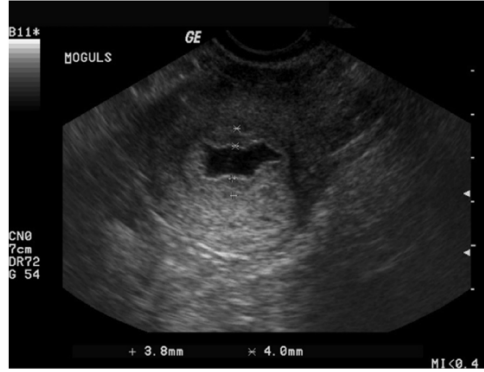
**Salin İnfüzyon Sonografi:** 1981 yılında ilk defa Nannini R. ve ark. tarafından, intrauterin salin infüzyonu sonrası transabdominal ultrasonografi ile uterin kavitenin değerlendirilmesi yapılmıştır (107). SIS'te salinle doldurulmuş bir kateter veya pediatrik beslenme tüpü kullanılarak uterus boşluğuna 15 mL salinin verilir, TVU ile intrauterin kavite değerlendirilir (108,109,110). SIS'in endometrial patolojilerin tanısında sensitivite ve spesifitesi TVU'dan yüksektir ve histeroskopiyle hemen hemen eşdeğerdir (15).

Myomların lokalizasyonu, endometriyal kavite ile ilişkisinin değerlendirilmesinde SIS uygun bir yöntemdir. Submukozal myomlar, hipoekojen izlenir ve myometriyumla devamlılık gösterir (111,112). Şekil 12'de izlenen SIS yapılan uterusu 1,6 x 1,9 cm boyutlarında submüköz myom, myomun arkasından serozal yüzeye olan mesafe 1,2 cm'dir. Sıvıyı çevreleyen endometrium incedir, erken proliferatif faz ile uyumludur.



**Şekil 2.12.** SIS'te izlenen submüköz myom

SIS endometriyal kavitedeki ‘mogul’ olarak adlandırılan topografik düzensizlikleri gösterir. Siklusun ikinci yarısında yapılan SIS ile görülen endometrium yüzeyinde mogullar şekil 13’te izlenmektedir. Dilatasyon küretaj, vajinal doğum, sezaryen ve myomektomilerde görülen mogullar polip veya endometriyal hiperplazi olarak yorumlanabilir (113).



Şekil 2.13. SIS incelemede görülen mogullar

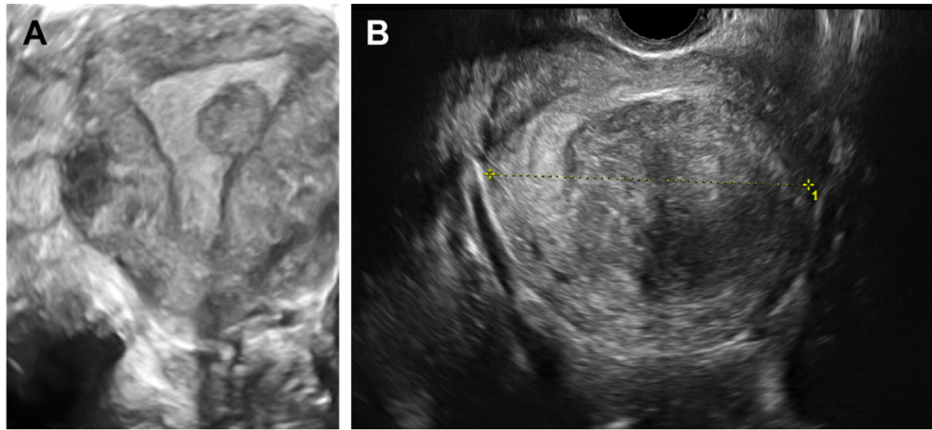
**Transvajinal ultrasonografi:** Ultrasonografi (USG), ses dalgalarının elektrik sinyaline dönüştürülmesini sağlayan bir araçtır. Bu olay, piezoelektrik kristallerinin ses dalgaları ile titreştirilmesi sonucu oluşan elektrik sinyallerinin bir sensör ile yakalanması ile başlar. Oluşturulan bu elektrik sinyalleri, bir bilgisayar tarafından değerlendirilerek USG görüntüsüne dönüştürülür (114). Bu ses dalgalarını üreten bir kaynak vardır ve ses dalgalarının dağılımı bulunan dokunun özelliklerine göre farklı yayılım paternleri gösterir. Bu nedenle USG’de üretilen ses dalgası görüntülüne yapılan dokunun özelliklerine göre yayılım gösterir.

USG cihazı kullanım modlarına göre temelde 3’e ayrılır; A-mod, B-mod ve M-mod. Jinekoloji ve obstetride en çok kullanılan görüntüleme B-mod tekniğidir. Hedef organdan dönen tüm ekoyu, doku yoğunluğuna uygun olarak farklı ekojenitede ekrana yansıtan metodoloji ile çalışmaktadır. Piksel tabanlı çalışma mekanizmasına sahiptir. (115,116).

Transvajinal ultrasonografi (TVU) güvenli ve maliyet etkin olduğundan uterin kavitenin inceleyerek anormal uterin kanamanın yapısal nedenlerinin tanısında uygundur. PALM-COEİN sınıflama sisteminin PALM kısmını tanımlamak için önemli bir tanı aracıdır (117).

Jinekolojik sonografik incelemede uterus boyut/şekil/yönü, endometriyum, myometirum, serviks, adneksiyal alan, cull de sac değerlendirilir. Uterus büyüklüğü reproduktif kadınlarda myom veya adenomyozis yokluğunda 8x4x4 cm olup multipar kadınlarda her yönde 1 cm fazla olabilir (118). TVU ile endometriyal kalınlık ölçülür; Bununla birlikte, endometriyal

kalınlığın değerlendirilmesinde TVU kullanımı, postmenopozal kadınlarda malignitenin dışlanmasında kullanımı ile karşılaştırıldığında, premenopozal kadındaki anormallikleri değerlendirmek için optimal bir araç değildir (119,120). Endometrial kalınlık, menstrüel siklus sırasında dinamik hormonal değişikliklerin bir sonucu olarak değişir ve menopoz öncesi kadınlarda tanı aracı olarak endometrial kalınlığın sınırlı uygulanmasına yol açar. Bu nedenle, ultrasonografi değerlendirmesinin zamanlaması çok önemlidir, menstruel kanama bitimi, endometrium herhangi bir hormonal etki olmadan olabildiğince ince olduğunda yapılmalıdır (113). TVU ile myomun myometriyuma penetrasyon dereci ile birlikte boyut, tabanın uterus duvarı boyunca mesafesi ve fibroidin bulunduğu boşluğun kısmı gibi karakteristik özellikleri de değerlendirilir (121) (şekil 14). Ultrasonografi ile submukozal myomları ve endometriyal polipleri ayırt etmek zordur (122).



**şekil 2.14.** A) Üç boyutlu TVU ile izlenen submüköz myom. B)TVU’da uterusun transvers kesitinde izlenen neredeyse serozadan uzanan, endometriuma bası yapan, bir dereceye kadar submukoz komponenti gösteren büyük bir intramural myom

### 2.3.5 Anormal Uterin Kanamada Medikal Tedavi

Hastanın yaşı, fertilitte istemi ve sebebe yönelik tedavi planlanır. Farmakolojik tedavi ya da cerrahi yöntemler düşünülebilir. Yan etkisi az olan tedavi yöntemi seçilmeli ve tedavinin etkin olabilmesi için yeterli süre beklenmelidir. Uzun süre alınacak tedavi yöntemi seçileceği zaman hastanın uyumu göz ardı edilmemelidir (123).

Farmakolojik tedavi tüm myom türlerinde anormal uterin kanamayı azaltır. Birinci basamak ajanlar myomun boyutunu küçültmez ancak kanama şikayetini azaltır. Büyük myomlarda ve bası semptomlarında fibroid boyutunu azaltacak ikinci basamak ajanlar tercih edilir. Traneksamik asit, kombine oral kontraseptifler (KOK), sadece progestin içeren

kontraseptifler, progestin salgılayan intrauterin araç birinci basamak ajanlardan iken ; GnRH analogları ikinci basamak ajanlardandır (124).

### **2.3.5.1 Antifibrinolitikler (Traneksamik asit)**

Plazminojen aktivatörlerinin anormal uterin kanaması olan hastaların endometriyumunda arttığına kanıtlanmasıyla antifibrinolitik ajanlar tedavide yerini aldı. Plasminin lizin bağlayıcı bölgesi fibrin afinitesine sahiptir, traneksamik asit lizin bağlayıcı bölgeye bağlanarak plasmin-fibrin bağlanmasını engeller (125). Siklusun ilk dört gününde altı saatte bir traneksamik asit kullanımı menstruel kanamayı %40 oranında azaltır (126,127,128). Doğum kontrolü ya da hormon replasmanı almak istemeyen hastalarda traneksamik asit birinci seçenek ilaçtır; ancak tromboembolik hastalığa sahip olan kadınlarda veya aile öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır (129).

### **2.3.5.2 Kombine oral kontraseptifler**

Kontrasepsiyon amacıyla KOK kullanan kadınlarda menstruel kanamanın azaltığı görülmesi üzerine anormal uterin kanama tedavisinde yerini aldı. Siklik alındığında ovulasyonu baskılar böylece endometrium daha az proliferer olur ve menstruel kanama azalır. KOK (oral kontraseptif haplar, vajinal halka veya transdermal yama), özellikle kontrasepsiyon isteyen anormal uterin kanama ve fibroidli hastalar tarafından kullanılan en yaygın tıbbi tedavidir. Ayrıca premenstruel semptomları ve menstruasyona bağlı ağrı şikayetini azaltması avantaj olup kontrasepsiyon istemi olan anormal uterin kanamalı hastalarda ilk tercih olabilir. Ancak obez, tromboembolik hastalığı olan, 35 yaş üstü sigara içen ve migreni olan hastalarda tercih edilmez (129,130).

Akut, uzamış fazla miktarda olan anovulatuvar kanamalar yüksek doz östrojen-progestin rejimi ile etkin şekilde tedavi edilebilir, tedavi sırasında endometriyum normal veya kalınlaşmış olabilir. Kalınlaşmış, vasküler ve kırılğan endometriyumu olan kadınlarda, östrojen-progestin içeren tedaviler daha fazla büyümeyi engeller ve endometriyumu stabilize eden yapısal değişiklikleri oluştururlar; böylece rastgele olan kırılma kanamaları önlenir. Hemodinamik olarak stabil ve fazla miktarda anormal uterin kanaması olan bireylerde, herhangi bir monofazik kombine oral kontraseptif, multidoz rejimlerde birinci basamak tedavi olarak kullanılabilirler (tablo 5). Anovulatuvar, ovulatuvar ve fazla kanası olan kadınlarda altta yatan patoloji (myomlar, adenomyozis) olsun veya olmasın kullanılabilirler. Açıklanamayan menorajisi olan kadınlarda KOK'ların kanamayı %40 oranında kesmesi beklenmektedir. KOK

tedavisinin başarısız olması ek tanısal değerlendirme yöntemlerinin gerektiğini düşündürür (8,131).

KOK içerisindeki etinil östradiol dozu	Rejim	Beklenen etki
30-35 µg	1 hap günde 3 kere x 48-72sa 2 hap günlük x 1 hafta 1 hap günlük x 1 hafta Sonlandır 1 hap gün başlamayı düşün	48 saat içinde azalma etkisi Bulantı olursa antiemetik eklenebilir Çekilme kanaması Siklus kontrolü
20-25 µg	1 hap günde 4 kere 3 hap günlük x 1 hafta 2 hap günlük x 1 hafta 1 hap günlük x 1 hafta Sonlandır 1 hap gün başlamayı düşün	48 saat içinde azalma etkisi Bulantı olursa antiemetik eklenebilir Çekilme kanaması Siklus kontrolü
30-35 µg	1hap: Günde 4 kere x 4 gün Günde 3 kere x 3 gün Günde 2 kere x 2 gün Günde tek tablet x 3 hafta	48 saat içinde azalma etkisi Bulantı olursa antiemetik eklenebilir

**Tablo 2.5.** Anormal uterin kanaması olan hastalarda yüksek doz KOK rejimleri

### 2.3.5.3 Progesterin içeren kontraseptifler

Normal menstruel siklusta progesteron baskın ve kontrol edicidir. Anovulatuvar kanamalarda progesterinler tedavinin temelini oluşturur. Progesterinler güçlü antiöstrojeniklerdir. Östradiolün daha az aktif formu olan östron sülfata çevrilmesini sağlayan 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz ve sulfontransferaz enzim aktivitesini uyarırlar, östrodiolün daha az potent östrona dönüşümünü ardından sulfatlanarak vücuttan atılımını sağlarlar. Aynı zamanda progesterinler östrojenin kendi reseptörlerini uyarmasını engelleyerek antagonist etki yaratırlar (132). Tüm bunlar progesteron ve progesterinlerin endometriyum üzerindeki antimitotik, büyüme kısıtlayıcı etkilerini (sekretuar fazda büyümenin durması, hiperplazinin önlenmesi ve geri düzeltilmesi, gebelik sırasında belirgin azalması veya kombine oral kontraseptifler ile olan tedavi) açıklar (8).

Progesterinler, mukozayı inceltirerek, endometriyal glandların atrofisine yol açarak ve epitel hücrelerini inaktif hale getirerek endometriyal atrofiye neden olur. Böylece menstrüasyon kanamasını azaltır (133). Progesteron, over tarafından üretilen doğal bir hormondur. Progesterin,

progesterona benzer progestinik etkileri olan sentetik bir progestojendir. Progestagenler oral, vajinal, intramüsküler enjeksiyon, subkutan enjeksiyon veya implantasyon yoluyla uygulanabilir (134).

Ovulasyon disfonksiyonuna bağlı epizodik anormal uterin kanama şikayeti olan hastalarda, bu kanamaları düzene sokmak ve miktarını azaltmak amacıyla siklik oral progesteron tedavisi önerilmektedir. Siklik progesteron tedavisine örnek olarak; 5-10 mg medroksiprogesterone asetat rejiminin her ay 10-14 gün süreyle kullanımı verilebilir. Progesteronun bu şekilde kullanımı endometrial steroid hormon stimülasyonun düzelmesini sağlar. Yani östrojen stimülasyonunu takiben estrojen ve progesteronun birlikte etkisi ve sonrasında progesteron çekilme etkisi sağlanarak düzenli ve limitli kanama sağlanmış olur. Siklik progesteron tedavisi mens siklusunun son 12-13 günü kullanılabilmesi gibi her ay belli bir günde başlanıp 10 gün süreyle kullanılabilir. Her iki kullanım şekli de başarı sağlamıştır. Tedavinin tamamlanmasından 3 ila 5 gün sonra çekilme kanaması görülür (135)

Siklik progestin kullanımına yanıt alınamayan ovulasyon disfonksiyonuna bağlı kanamalarda daha uzun tedavi protokollerine cevap alınabilir. kontinü uzun süreli progestin kullanımı; noretisteron 5 mg veya medroksiprogesterone asetat 10 mg'ın her ay menstrüel siklusun 5 ile 26. günleri arasında günde 3 kez kullanılması şeklinde olabilir (136). Bu rejimin randomize kontrollü bir çalışmada kanamayı %87 oranında azalttığı ancak hastaların %78'inin tedaviyi 3. ayda bıraktıkları gösterilmiştir (137).

Uzun etkili enjektabl progestinlerin de anormal uterin kanama tedavisinde kullanımı mevcuttur. Depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) oral progestinlerden daha etkili ve uzun etkili bir tedavi şeklidir. Genellikle östrojen kullanımının kontraendike olduğu durumlarda kontrasepsiyon yöntemi olarak kullanılır. Her 3 ayda bir 150 mg DMPA intramusküler enjeksiyon yoluyla uygulanır (135). Uygulama sonrası ilk bir iki ay düzensiz kanamalar görülebilse de genelde kullanım süresince etkileri menstrüel kanamada azalma ve amenoredir (138).

Oral progestinlerin yan etkileri progestinin tipi, dozu ve uygulama süresiyle ilişkilidir. Progestinlerin kullanımı sırasında ortaya çıkan en önemli istenmeyen etki ödem ve depresyondur. Androjen benzeri progestinler (19-nortestosteron türevleri) LDL/HDL kolesterol oranını artırarak tromboflebit ve pulmoner emboliye yol açabilir. Akne, hirsütizm, şişkinlik, kilo artışı ve baş ağrısına neden olabilirler (139). Nadiren anaflaksi görülebilir. Uzun dönem

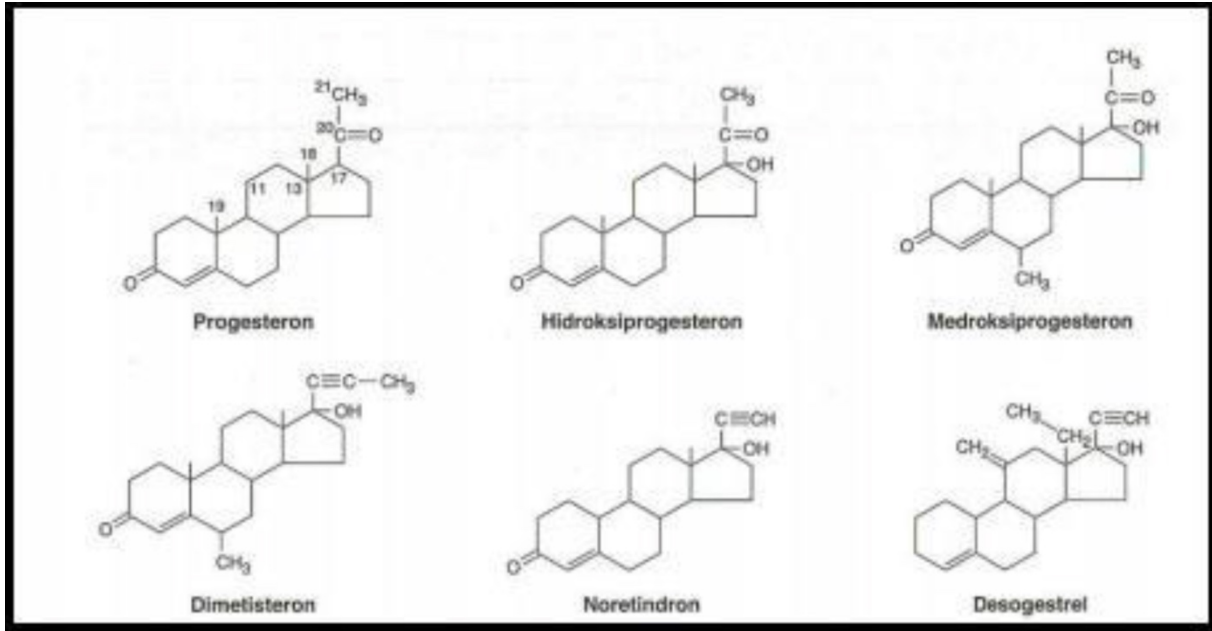
kullanımında irregüler kanama ve lekelenme yaptığı saptanmıştır (140). DMPA kullanımında menstrüel düzensizlik, kilo artışı, göğüslerde dolgunluk ve depresyon en sık ilacı bırakma nedenleridir. Menstrüel düzensizlik ilk bir yılda ilacı bırakan hastaların dörtte birinde izlenmiştir (141). Vajinal kuruluk ve azalmış libido yine DMPA yan etkileri arasında raporlanmıştır.

Progesteron, myom etrafındaki yerel büyüme faktörlerine bağlı olarak hücre büyümesi üzerinde hem uyarıcı hem de engelleyici etkilere sahip olabilir. Kanıtlar, EGF ve IGF-I'in, fibroid büyümesini uyarıcı yerel faktörler olduğunu göstermektedir. Progesteron, EGF ve integral membran proteinini (Bcl-2) artırır, ancak IGF-I ve tümör nekroz faktörünü (TNF) inhibe eder (142,143).

Kuzey Amerika Menopoz Derneği (North American Menopause Society), progesteron ve sentetik progestagenler için progestagen teriminin kullanılması gerektiğini, progestin adının ise yalnızca sentetik progestagenlere özgü olduğunu önermiştir (144). Progestagenler doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bir progestagenin biyolojik aktivitesi, kimyasal yapısına bağlı olarak farmakokinetik ve potens açısından önemli ölçüde değişir (145).

1. Doğal progestagen: Progesteron
  2. Sentetik progestagen
- I. Progesteron yapısında
    - a. Pregnan türevi: Medroksiprogesteron asetat (MPA), megestrol acetate, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, dydrogesterone, medrogestone
    - b. 19-norpregnan türevi: Nomegestrol acetate, nesterone, demegestone, promegestone, trimegestone
  - II. Testosteron yapısında
    - a. Ethinylated
      - i. Estranes: Norethindrone, norethindrone acetate, ethynodiol diacetate, norethynodrel, lynestrenol, tibolone
      - ii. 13-Ethylgonanes: Levonorgestrel, desogestrel, norgestimate, gestodene
    - b. Nonethinylated: Dienogest, drospirenone

Progesteron yerine testosteron molekülü ile başlanması ile molekül yapısında küçük değişiklik yaratır ancak biyolojik aktivite çarpıcı biçimde değişir. Androjenik etki, bir miktar progestasyonel ve oral aktiviteye sahip olan ve yaygın olarak etisteron olarak bilinen etinil grubunun eklenmesiyle büyük ölçüde azaltılır. Etisterondan noretisteron oluşturmak üzere karbon 10'daki metil grubunun çıkarılmasıyla progestagenik aktivite daha da artar ve androjenisite neredeyse ortadan kalkar (146). Klinikte yaygın kullanılan progestagenlerin biyokimyasal yapısı şekil 15'te görülmektedir.



Şekil 2.15. Progestagenlerin biyokimyasal yapısı

Progestagenler hücre içi aktivitelerini gerçekleştirdikleri PR, nükleer ve steroid reseptör ailesinden ligand aracılı aktive olan transkripsiyon faktörüdür (147). Progestinler, progesteronu taklit eden, ancak daha iyi biyoyararlanımı olan güçlü, yüksek afiniteli progesteron reseptör (PR) agonistleridir. Bununla birlikte, birçok progestin, androjen reseptörü (AR), glukokortikoid reseptörü (GR) ve mineralokortikoid reseptörü (MR) içeren steroid reseptör ailesinin diğer üyelerine bağlanır ve bu reseptörler aracılığıyla hedef dışı etkiler gösterir (tablo 6). Hücre içi progestagen etkilerinin temel belirleyicisi, progestagenlerin PR'ye ve steroid reseptör ailesinin diğer üyelerine bağlanmasındaki değişken afinitesidir (148,149).

Progestagen	Androjenik aktivite (AR)	Antiandrojenik aktivite (AR)	Glukokortikoid aktivite (GR)	Antimineralokortikoid aktivite (MR)
Progesteron	?	+	?	+
Chlormadinone acetate	+	-	+	-
Cyproterone acetate	+	-	+	-
Dienogest	-	+	-	-
Drospirenone	-	+	-	+
Gestodene	?	-	?	?
Levonorgestrel	+	-	-	?
MPA	?	-	+	-
Nestorone	-	-	-	?
Nomegestrol acetate	-	+	-	-
Norethindrone	+	-	-	-
Norethindrone acetate	+	-	-	-
Promegestone	-	-	+	-
Trimegestrone	-	?	-	?

**Tablo 2.6.** Progestagenlerin hormonal aktiviteleri

### 2.3.5.3.1 Noretisteron

Noretisteron çok zayıf androjenik özelliklere sahiptir. Ayrıca güçlü bir sentetik progestagendir (145). Steroid hormonların 5 temel sınıfından biri progestagenlerdir (gestajenler/projestinler). Noretisteron oral yoldan kullanılan ilk progestin türevidir (150). Endometriyuma olan etkileri endometriyozis, disfonksiyonel kanama ve amenore tedavisinde kullanılmasını sağlar (151,152).

Akut kanamada noretisteron önerilir, östrojenik etkileri minimize eder. Noretisteron 5 ya da 10 mg, hastanın kanamasının şiddetine göre günde dört defaya kadar verilebilir. Kanama durduktan sonra birkaç gün içinde azaltılabilir (153). Oral noretisteron uygun maliyetlidir ve anormal uterin kanama ile ilişkili kan kaybının azaltılmasında etkili bir role sahiptir. Noretisteron, endometriumun proliferasyonunu önler ve ayrıca siklusun 5-26. günlerinde günlük 15 mg doz kullanılması kontraseptif etki sağlar. Ancak doz frekansının sık olması (3 kez/gün) ve uzun süreli kullanımı ciddi uyum sorunlarına ve dolayısıyla daha yüksek tedavi maliyetlerine neden olabilir. (3).

**Kapalı Formül :** C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (105)

**Molekül Ağırlığı :** 298,4 g (105)

**Açık Formülü:** 17-Hidroksi-19-nor-17<sub>β</sub>-4-en-20-in-3-on (105)

Beyaz veya sarımsı renkte kristalize toz bir madde olan Noretisteron pratikte suda çözünmez ve alkolde az çözünür. Metilen klorürde çözünürken, aseton ve anhidroz etanolde az çözünür (154,155). Noretisteron pKa değeri 8,7 iken erime derecesi 203-209 oC arasındadır (156).

#### • Farmakodinamik Özellikleri

Her menstrüel döngüde östrojen tedavisi alan kadınlara ek oral noretisteron(100-150mg) verilmesi, endometriyumu proliferatif fazdan sekretuar faza geçirir. Noretisteronun progestagenik etkisi ile; disfonksiyonel kanamada, amenorede, endometriyozis tedavisinde ve menopoz sonrası dönemde artmış kemik kaybının önlenmesinde kullanılır (151,152,157,158). Günlük 0,5 mg dozda oral norethisteron ile gonadotropin salınımının inhibe edilmesi ve anovulasyon sağlanabilir. Ayrıca endometriyumdaki stabilize edici etkisiyle menstrüel kanamanın zamanın değişimi içinde kullanılabilir (159). Noretisteron yumurtalık fonksiyonlarını inhibe ederek premenstrüel bulgular üzerinde pozitif etki eder (160,161,162).

#### • Farmakokinetik Özellikleri

Oral alımın hemen sonrasında norethisteron hızlı ve bütüncül bir şekilde emilir. Plazmada maksimum seviyesine (16 ng/ml) oral kullanım sonrası ortalama 90 dakika içinde ulaşır. Kuvvetli ilk geçiş etkisi nedeniyle oral yolun biyoyararlanımı ortalama %64 civarındadır (145,163,164,165).

Norethisteronun başlıca bağlandığı proteinler; seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) ve serum albuminidir. Serum konsantrasyonlarının % 3-4'ü serbest steroid iken geri kalan kısmın yaklaşık %35 ila %61 i proteinlere (SHBG ve albumin) bağlı olarak bulunur (166).

Norethisteronun dağılım hacmi 4,4±1,3 l/kg iken, yarılanma ömrü 8,0±3,3 saattir (145,163,165). Norethisteron anne sütüne geçebilir. Süt konsantrasyonu anne plazmasındaki miktarın yaklaşık %10 u kadardır (167). Son dönemde yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki norethisteron kısmen etinilöstradiole metabolize olmaktadır. Fakat östrojenitesi gözönüne alınıp uygun klinik koşullarda takip edildiğinden, norethisteronun bu metabolik özelliği varolan kullanım önerilerinin değişimini gerektirmemektedir (168). Norethisteronun yarılanma ömrü

çok uzun olmadığı için, günlük multipl doz uygulanması ile ilacın birikimi pek mümkün değildir (164). Fakat etinilöstradiol tarzı SHBG indükleyici ilaçlarla kullanımı plazma düzeylerinde artışa neden olur (169).

#### • Endikasyonları

Norethisteronun başlıca endikasyonları: DUK(Disfonksiyonel uterin kanamalar), primer ve sekonder amenore, PMS (premenstruel sendrom), mastopati(siklik), menstrüasyon zamanının değiştirilmesi ve endometriozis (170).

#### • Kontrendikasyonları

Noretisteron kullanımının başlıca kontrendikasyonları; →Gebelik veya şüphesi

→Laktasyon

→Tromboembolik olaylar

→Vasküler tutulumlu diyabet

→Ciddi öneme sahip karaciğer hastalığı öyküsü yada varlığı →Karaciğerde tümör olması yada bununla ilgili öykü (benign veya malign) →Seks steroidleri ile ilişkili malignite mevcudiyeti veya şüphesi

→İçinde barındırdığı herhangi bir maddeye karşı aşırı hassasiyet (150).

#### • Yan Etkileri

Genellikle tedavinin ilk zamanlarında sık görülür ve ilaç kullanım süresi artıkça yan etkiler giderek azalır. Bilinen başlıca yan etkiler:

→Endometriozis tedavisi sırasında: düzensiz kanamalar, spotting tarzda lekelenmeler ve amenore gibi çeşitli bulgular gözlenebilir (160).

→Çeşitli görme bozukluklarına rastlanabilir.

→Gastrointestinal sistemle ilgili bulantı şikayetine neden olabilir. →Ayrıca baş ağrısı ve vücudun çeşitli yerlerinde ödem yapabilir. →Nörolojik sistemle ilgili Migren yapabilir.

→Solunumsal olarak dispneye neden olabilir.

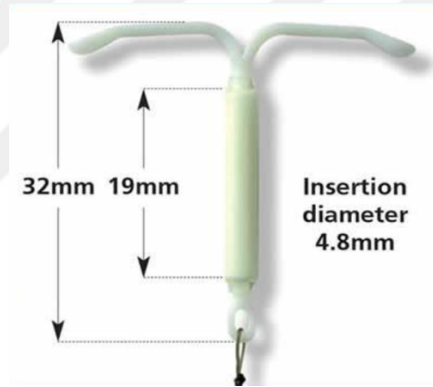
→Cilt bulgusu olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenebilir.

#### • İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimleri seks steroidlerinin artmış klirensine yol açarak terapötik etkinlikte azalma yapabilir. Buna neden olan başlıca ilaçlar (özellikle karaciğer enzimleri etkileşimde bulunan); fenitoinler, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin, griseofulvin, okskarbazepin ve rifabutin gibi ilaçlardır.

#### 2.3.5.3.2 Levonorgestrel İçeren Rahim İçi Araç (LNG-RİA)

LNG-RİA'lar birçok farklı dozlarda progestin içeren ve salınım gösteren modele sahiptir. En çok çalışılmış model LNG-52/5'dir, mirena marka ismi ile piyasadadır. Mirena , T şeklinde rahim içi araç olup 52 mg levonorgestrel ile polidimetilsiloksan içerir, polidimetilsiloksan hormon salınımını kontrol eder (şekil 16).

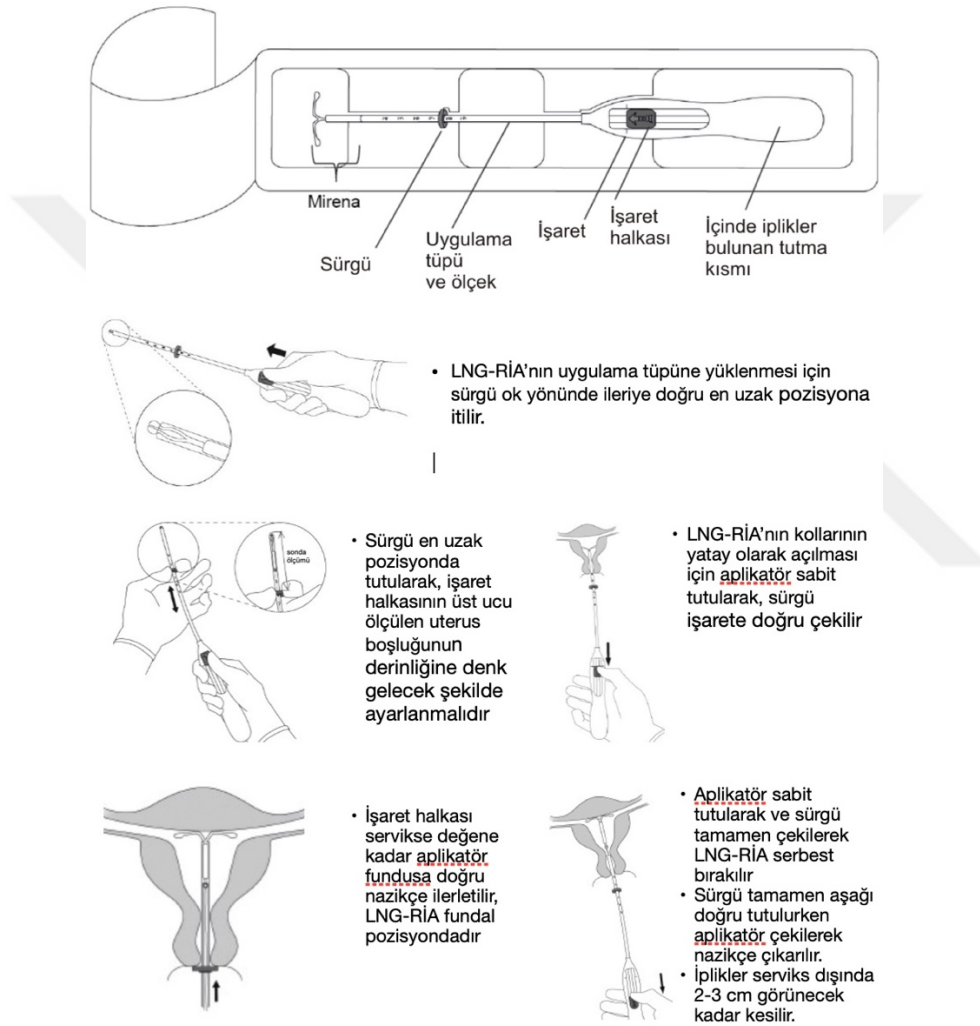


Şekil 2.16. Mirena® ( Bayer Schering Pharma, Berlin, Almanya)

#### • LNG-RİA Takılması

LNG-RİA diğer rahim içi araçlardan farklı olduğundan takılması için eğitim gereklidir, takılma aşamaları şekil 17'de görülmektedir. İşlem öncesi TVU ile uterin anomaliler dışlanmalı ve kavite uzunluğu ölçülmelidir. Sonrasında dorsolitotomi pozisyonunda bimanuel muayene ile uterusun pozisyonu ve boyutları belirlenir. Spekulum takılarak serviks ve vajen vizualize edilir. Eğer genital enfeksiyon varsa işlem ertelenmeli ve tedavi sonrasında aseptik yerleştirme teknikleri uygulanarak takılmalıdır. Takılma sırasında oluşacak ağrıyı azaltmak için işlemden 12 saat önce 200 µgr misoprostol vajinal veya oral yoldan verilebilir. Yine ağrıyı azaltmak için paraservikal lokal anestezi uygulanabilir. Servikal stenoz var ise araç ittirilmemeli, buji

vasıtasıyla servikal dilatasyon uygulanmalıdır. LNG-RİA'nın yerleştirilmesi için kendi aplikatörü bulunmaktadır. Araç servikal kanaldan geçiş sırasında yerleştirme tüpü içindedir. Tüpün ucu servikal kanalın internal osunu geçtikten sonra aracın kolları yana ayrılır. Kolların açılmaya başlaması 15-30 saniye alır ve sonra araç yavaşça fundusa doğru itirilerek doğru pozisyon sağlanır. Yerleştirme sonrası TVU ile kontrolüne gerek yoktur. LNG-RİA'nın ultrason ile görülmesi eğitim ister çünkü rezervuar sistem sonografik olarak neredeyse görünmezdir, sadece gölgesi görülebilir (133,171,172).



Şekil 2.17. LNG-RİA takılma basamakları

#### • Farmakodinamik Özellikleri

Progestin etkisiyle meydana gelen endometriyal desidüalizasyona bağlı olarak fazla miktarda kanaması olan kadınlarda menstrüel kan kaybını %75-90 oranında azaltır. Önerilen kullanım süresi 5 yıldır. (173,174). Levonorgestrel ayrıca östrojenin mitojenik etkisini

durdurur, plasminojen aktivator inhibitörü azaltır ve glycodelin A üretimini artırarak progesteron reseptörlerini azaltır. Böylece endometriyumun kandaki estrogene duyarsız kalmasına neden olur ve güçlü bir antiproliferatif etki görülür (175). EGF ve IGF-I'i azaltarak endometrial dokuyu atrofiye uğratar. Endometrial hiperplazi ve myom tedavisindeki etkinliğinin bu mekanizma ile olduğu düşünülmektedir (176).

Stromanın desidüalizasyonuna lökosit infiltrasyonunun eşlik etmesi, glandüler yüzeysel epitelde atrofi ve damarsal değişimler LNG-RİA takıldıktan sonra endometriyumda izlenen morfolojik değişimlerdir. Endometriyal bezlerin sekretuar özellikleri azalır, endometriyal proliferasyon inhibe olur, böylece fonksiyonel tabaka incelir (133,177).

- **Farmakokinetik Özellikleri**

Uygulandıktan hemen sonrasında levonorgestrel salınmaya başlar, serumda maksimum konsantrasyona 2 hafta sonra ulaşır. İntrauterin levonorgestrel salım oranı başlangıçta yaklaşık 20 µg/24 saat'tir ve 5 yıl sonra 10 µg/24 saate düşer. Levonorgestrel serum albuminine spesifik olmayan şekilde, SHBG'e spesifik olarak bağlanır. Dolaşımdaki levonorgestrelin yaklaşık %1-2'si serbest steroid olarak ve %42-62'si spesifik olarak SHBG'ye bağlı olarak bulunur. LNG-RİA kullanımı sırasında SHBG konsantrasyonu azalır. Vücut ağırlığı ve serum SHBG konsantrasyonunun sistemik levonorgestrel konsantrasyonunu etkilediği yani düşük vücut ağırlığı ve/veya yüksek SHBG düzeyinin levonorgestrel konsantrasyonunu artırdığı görülmüştür. Levonorgestrelin plazmadan toplam klerensi yaklaşık 1.0 ml'dak/kg'dir. Sadece eser miktarda levonorgestrel değişmemiş formda atılır. Metabolitler, dışkı ve idrarda yaklaşık 1'lik bir atılım oranında atılır. Esas olarak metabolitlerle temsil edilen atılım yarı ömrü yaklaşık 1 gündür.

LNG-RİA pek çok ülkede aktif olarak şiddetli menstrüel kanama tedavisinde kullanılır, 2009 yılında FDA tarafından aşırı menstrüel kanaması olan kadınların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (178,179). Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilere göre LNG-RİA kullanımının kanamayı azaltmaya olan etkisi, noretisteron (5 mg günde 3 kere, siklusun 5-26. günleri) veya traneksamik asitin kanamayı azaltmaya olan etkisinden fazladır ve endometriyal ablasyon ile elde edilen etkiye neredeyse eşittir. Hasta memnuniyeti ise histerektomi ve ablasyonla kıyaslandığında daha iyidir (8).

Myom nedeniyle uterus boyutu 12 haftalık gebelik boyutundan daha büyük olmadığında, LNG-RİA intrauterin yerleştirilmesinden sonra çoğu hastada uterus boyutunda

azalma ve menstruel kanamada dramatik bir azalma izlenir, hatta hastaların yaklaşık %40'ında amenore gelişir (180,181,182). Lokal uygulanan mirena, progesterinlerin myom boyutunu artırdığını gösteren çalışmaların aksine myom üzerinde doğrudan etki göstermez, endometriyal supresyon ile işlev görür (26).

LNG-RİA uterin arterde kalınlaşma, spiral arterlerde değişim ve genişlemiş damar oluşumuna yol açarak endometriyal vasküler frajiliteyi artırır. İntrauterin yerleştirilmesinden sonra ilk aylarda izlenen lekelenme şeklinde düzensiz kanamalar en sık yan etkilerinden biridir. İlk 3 ay düzensiz kanama ve lekelenmelere sık rastlanırken, ilerleyen aylarda oligomenore ve amenore gelişmektedir. Birinci yılın sonunda kullanıcıların %20'sinde amenore geliştiği rapor edilmiştir. Tüm kadınlara, özellikle kullanımın başlangıcında intermenstrüel kanamanın yaygın olduğu ve altı aylık kullanımdan sonra düzeldiği konusunda bilgi verilmelidir. LNG-RİA takılmadan önce hastanın bu konuda bilgilendirilmesi tedaviye uyumu açısından önemlidir. Mastalji, kilo alımı, baş ağrısı, fonksiyonel over kistleri, bulantı, akne ve karın ağrısı görülen diğer yan etkilerdendir (179,183,184,185,186).

LNG-RİA takılması ile ağır menstrüel kanama, anemi, dismenore, endometriozise bağlı ağrı, endometriyal hiperplazi, hastalık ve serviks kanseri riski de azalır (187,188,189,190). Mirena takıldıktan sonra servikal mukus visköz hal alır, kalınlaşır, böylece hem sperm geçişi azalır, hem de asendan geçişin önlenmesi ile pelvik inflamatuvar hastalık riski azalır (175,191,192). Bazı kadınlarda mirenanın gonadotropin salgısını azaltarak foliküler gelişimi durdurduğu görülmüştür, bu durum ovulasyonun baskılanması ile sonuçlanır. Ovulasyonun baskılanmasıyla folikül çatlamaz, kist oluşumuna sebep olur. LNG-RİA kullanan kadınların yaklaşık %85'lik kısmında ovulatuvar siklus görülse de anovulatuvar sikluslar da izlenebilir (193,194,195). Folikül kisti yaklaşık % 12–30 oranında izlenir. Bu kistler basit, kendiliğinden kaybolan, 3 cm'yi geçmeyen ve ağrı yapmayan kistlerdir (175,192,196).

Reproduktif çağıdaki kadınlarda yoğun menstrüel kanama aneminin en sık karşılaşılan nedeni olduğundan LNG-RİA kullanımı kanamada belirgin azalma, hemoglobin (Hgb), hematokrit (Htc) ve ferritininde artışla sonuçlanır (197). LNG-RİA kullanımı ile yapılan uzun dönem çalışmalarda, Hgb konsantrasyonlarında başlangıç değerlerine göre ortalama 5 yıllık kullanım sonrası 1,6 g/dL ve 7 yıllık kullanım sonrası 1,44 g/dL artış olduğunu görülmüştür (198).

#### 2.3.5.4 GnRH Analogları

GnRH analogları hipofiz bezinde bulunan GnRH reseptörlerine kompetitif bağlanarak GnRH salgılayan hücrelerin duyarlılığını azaltır. Ovulasyon ve gonadotropin salınımının baskınlanması ile amenore ve endometrial atrofi oluşur. Adet kanaması yaklaşık %90 kadar azalır (199).

GnRH agonistleri leiomyom tedavisinde 3-6 ay kadar kullanıldığında uterus büyüklüğü %30-64 azalır (200). Maksimum yanıt genellikle 3 ay içerisinde sağlanır. Menoraji, anemi, pelvik bası ve sık idrara çıkma şikayetleri tedaviye olumlu cevap verir (201,202). Tedavi ile doppler ultrasonografi ile bakılan fibroid kan akımlarında azalma izlenir. GnRH agonist tedavisi kesildikten sonra menstruasyon kanaması 4-10 haftada, myom ve uterus boyutu 3-4 ay içerisinde tedavi öncesi seviyelere döner. Hızlı büyüme, boyuttaki azalmanın sitotoksik bir etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir, çünkü küçülmenin nedeni su kaybı ve hücre dışı matris yıkımı nedeniyledir (26).

GnRH agonistlerinin yan etkileri olarak sıcak basması, baş ağrısı, vajinal kuruluk, depresyon ve kas-eklem sertliği görülür. Tedaviye başladıktan 3-4 hafta sonra hastaların %75'inden fazlasında sıcak basması şikayeti izlenir. Hastaların yaklaşık %30'unda düzensiz vajinal kanamalar devam eder (203).

GnRH antagonisti ile tedavide GnRH agonistleriyle gözlenen ilk uyarıcı tepkisi olmadan hipofiz-gonadal işlev bakılır. Sonuçlar GnRH agonistleriyle aynı; ancak ilk alevlenme yanıtı olmadığı için yanıt daha hızlı gerçekleşir (204,205).

Yan etkilerin azaltılması için kombine oral kontraseptif kullanımı son yıllarda gündeme gelmiştir. Siklik östrojen ve progesteron, GnRH analogları ile birlikte kullanıldığında yan etkiler en aza inmekte ve tedavi etkinliği de azalmamaktadır (206).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma T.C. SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 01/06/2020-01/10/2021 tarihleri arasında anormal uterin kanama şikayeti ile polikliniğe başvuran, ultrasonografide myom izlenen, tedavi amaçlı oral noretisteron ve intrauterin levonorgestrel kombine tedavisi ve yalnızca intrauterin levonorgestrel tedavisi alan hastalarda tedavi etkinliğini araştıran retrospektif tanımlayıcı çalışmadır.

#### 3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Araştırma Ankara ilinin, Beştepe semtinde bulunan T.C. SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi /Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. Hastanemiz üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesidir.

#### 3.3. Araştırmanın Örneklemi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01/06/2020-01/10/2021 tarihleri arasında anormal uterin kanama şikayeti ile polikliniğe başvuran, ultrasonografide myom izlenen, tedavi amaçlı oral noretisteron ve intrauterin levonorgestrel kombine tedavisi ve yalnızca intrauterin levonorgestrel tedavisi alan reproduktif çağıdaki 260 kadın dahil edildi.

Aynı tarihler arasında kadın hastalıkları ve doğum polikliniğe anormal uterin kanama şikayeti nedeni ile başvuran tüm hastalar (n=3852) saptandı. Bu grup içerisinde PALM-COEİN sınıflandırma sistemine göre myom dışındaki nedenlere bağlı anormal uterin kanama şikayeti olan (n=1809), gebe olan (n=553), postmenapozal ya da adölesan dönemde olan (n=446), intrauterin levonorgestrel ve oral noretisteron tedavisi için kontrendike olan durumlar nedeniyle (ilaca alerji, fokal nörolojik semptomları olan migren öyküsü, seks steroidlerinden etkilenen malignite varlığı ya da şüphesi, tromboz prodromu varlığı ya da öyküsü ) veya isteğe bağlı diğer tedavi seçeneklerini tercih eden (n=348), bilinen kanama bozukluğu olan (trombofili, antifosfolipid sendromu, hemofili, faktörV Leiden mutasyonu vb) (n=29), kronik böbrek yetmezliği/ciddi karaciğer hastalığı olan(n=200) ve pelvik inflamatuvar hastalığı olan

(n=51) hastalar çalışmadan çıkarıldı (Tablo 3.1). Uterin leiomyon nedenli anormal uterin kanamaya bağlı levonorgestrelli RİA takılan 416 hasta tespiti edilmiş olup 26'sının 3. ve 6. ay kontrolüne gelmediği saptandı ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan hastalardan 130'una tedavi için levonorgestrelli RİA ile birlikte oral noretisteron tedavisi başlandığı saptanmıştır. Bu 130 hasta çalışma grubuna dahil edilmiş, levonorgestrelli intrauterin araç takılmış ancak oral noretisteron tedavisi başlanmamış olan 260 hasta içerisinde 2 hastada bir hasta seçilmek suretiyle seçilen 130 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Dahil olma kriterleri	Her iki grup için hariç tutulma kriterleri
<p>1) Çalışma grubu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprodüktif çağıdaki kadınlar</li> <li>• Uterin myom nedeniyle anormal uterin kanama şikayeti olan hastalar</li> <li>• İntrauterin levonorgestrel ve oral noretisteron kombine tedavisi alan hastalar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PALM-COEİN sınıflandırma sistemine göre myom dışındaki nedenlere bağlı anormal uterin kanama şikayeti olması</li> <li>• Gebelik</li> <li>• Postmenapozal dönem</li> <li>• Adölesan dönem</li> <li>• İntrauterin levonorgestrel ve oral noretisteron tedavisi için kontrendike olan durumlar (ilaca alerji, fokal nörolojik semptomları olan migren öyküsü, seks steroidlerinden etkilenen malignite varlığı ya da şüphesi, tromboz prodromu varlığı ya da öyküsü )</li> </ul>
<p>2) Kontrol grubu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hasta grubu popülasyonu ile birebir eşleştirilmiş, sosyodemografik özellikleri benzer, uterin myoma bağlı anormal uterin kanama şikayeti nedeni ile intrauterin levonorgestrel tedavisi alan, oral noretisteron tedavisi almayan hastalar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormal uterin kanama nedeniyle diğer tedavi yöntemlerini kullanan hastalar (Traneksamik asit, kombine oral kontraseptif, GnRH analogları vb)</li> <li>• Bilinen kanama bozukluğu olması (trombofili, antifosfolipid sendromu, hemofili, faktörV Leiden mutasyonu vb)</li> <li>• Kronik böbrek yetmezliği</li> <li>• Ciddi karaciğer hastalığı</li> <li>• Pelvik inflamatuvar hastalık</li> <li>• 3. ve 6. ay kontrolüne gelmeyen hastalar</li> </ul>

**Tablo 3.1.** Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri

### **3.4. Araştırmanın Hipotezi**

Uterin leimyon kaynaklı anormal uterin kanama şikayeti olan hastalarda intrauterin levonorgestrel rahim içi araç tedavisine oral noretisteron eklenmesinin tedavi etkinliğine katkısı yoktur.

### **3.5. Araştırmanın Değişkenleri**

#### **3.5.1. Bağımlı Değişken**

- Anormal uterin kanama
- Menstrüasyon sıklığı ve süresi
- Ara lekelenme
- Tedavi öncesi ve sonrası Hgb, Htc ve ferritin değerleri
- Myom boyutundaki değişim

#### **3.5.2. Bağımsız Değişkenler**

- Yaş, vücut kitle indeksi, ek hastalıklar, gravida, parite, doğum şekli, sigara
- Eğitim durumu, gelir düzeyi, çalışma durumu
- Probe küretaj sonucu
- Kronik hastalık (diyabetes mellitus, hipertansiyon, tiroid hastalığı, polikistik over sendromu, astım/KOAH, kalp hastalığı)

### **3.6. Verilerin Toplanması**

Araştırmanın verileri T.C. SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi hastane veri tabanından alındı, çalışmaya dahil olan tüm hastaların demografik bilgileri, obstetrik özellikleri, muayene ve tetkik bulguları araştırmacı tarafından oluşturulan veri formuna kaydedildi. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların dosyaları çalışmaya dahil edildikleri günden itibaren tarandı, ilk vizit ve tedavi sonrası 3. ve 6. ay kontrolleri incelendi, hasta takip çizelgesine not edildi.

Kliniğimizde kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine başvuran her hastaya rutin bir hasta kaydı oluşturularak detaylı anamnez (yaş, gravida, parite, önceki doğumları, kullandıkları ilaçlar, mevcut hastalıkları, özgeçmiş, sigara kullanımı, boy ve kilo) alınmakta ve bilgiler hastane veri tabanına kaydedilmektedir. Anormal uterin kanama şikayeti olan hastaların menstrüel döngüleri detaylıca sorgulanır, ultrasonografi yapılır, hemogram, ferritin, kanama

parametreleri ve hormon paneline bakılır, gerekli görüldüğü takdirde probe küretaj işlemi yapılır, hastalara anormal uterin kanama tedavi seçenekleri hakkında bilgi verilir. Tedavi seçeneği olarak LNG-RİA tercih eden hastalar rutin 3. ve 6. aylarında kontrole çağırılırlar, menstrüel döngü sorgulanır, ultrasonografi ile LNG-RİA lokalizasyonu kontrol edilir ve anemi parametrelerine bakılır.

LNG-RİA yerleştirmesi her iki gruptaki hastalara kıdemli jinekologlar tarafından yapılırken, çalışma grubuna noretisteron içeren tablet, 6 aylık ardışık menstruel siklus boyunca kanamanın 5-26 günleri arasında günde üç kez 5 mg'lık dozda ağızdan verildi. Kliniğimizde tüm hastalara LNG-RİA aynı prosedürde uygulanır. Litotomi pozisyonunda, mesane boşaltıldıktan sonra pelvik muayene yapılır, uterus büyüklüğüne bakılır. Sims vajinal spekulum ile vajen arka duvarı çekildikten sonra povidon iyot ile vajinal temizlik yapılır, tek dişli tenekulum ile ön servikal dudak tutulur, traksiyon uygulanarak uterus aksı normal düzleme getirilir. Histerometri ile uterin kavite uzunluğu ölçüldükten sonra LNG-RİA kaviteye uygun ayarlanır ve uterin boşluğa yerleştirilir. Rahim içi aracın ipi 1 cm serviks dışında kalacak şekilde kesilir. İşlem bitimi TVU ile LNG-RİA lokalizasyonu ve uterus değerlendirilir.

Kliniğimizde TVU; Mindray marka DC-7 serisi ultrason ve 6,5 mHz transduser vajinal probu kullanılarak yapılır. Overler, myometriyum, servikal kanal ve serviks hem koronal hem de sagittal olarak bakılır. Sagittal planda endometrial kalınlık, endometriyumun en kalın olduğu yerden, hipoekoik iç myometriyum hariç tutularak, dıştan dışa ölçülür. İntrauterin, myometriyal ve ovaryan patolojiler araştırılır. Myom izlendiğinde boyutu ve lokalizasyonu not edilir.

### 3.7. Veri Toplama Formu

Çalışma Grubu (intrauterin  
levonorgestrelve oral noretisteron kombine  
tedavi)

Kontrol Grubu (intrauterin  
levonorgestrel tedavisi)

#### 1. Demografik Bilgiler

- Hasta protokol numarası:
- Yaş/Kilo/Boy:
- Hasta iletişim numarası:
- Adres
- Eğitim durumu kendisi ve eşi
- Çalışma durumu kendisi ve eşi
- Gelir seviyesi

#### 2. Tıbbi Öykü

- Ara lekelenme 0.ay/3.ay/6.ay:
- Mens sıklığı 0.ay/3.ay/6.ay :
- Mens süresi 0.ay/3.ay/6.ay:

#### 3. Ultrasonografi Raporu

- Myom boyutu 0. ay/6. ay

#### 4. Probe Küretaj Sonucu

#### 5. Kan Tetkik Sonuçları

- Hemogram 0. ay/3. ay/6. ay
- Ferritin 0. ay/3. ay/6. Ay
- Hemotokrit 0. ay/3. ay/6. Ay

#### 6. Özgeçmiş

- Gravida/Parite:
- Doğum şekli:
- Vücut kütle indeksi:
- Kronik Hastalık:
- Kullandığı ilaçlar
- Geçirilmiş operasyon
- Sigara:

### **3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi**

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- $\chi^2$ ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Polip gelişme risk durumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesinde Binary (ikili) Lojistik Regresyon: Backward LR modeli ve yine polip gelişme durumunu ayırt etmede bazı parametreler için ROC eğrileri kullanılmıştır.  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.9. İzinler- Etik Konular**

Çalışmamız, T.C. SBÜ Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi’nde 23/09/2021 tarihinde 2021/9-9 sayılı TUEK kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı 01/12/2021 de 2020-KAEK-141/255 sayı numarası ile hastanemizden alınmıştır.

### **3.10. Araştırma Takvimi**

Araştırma Aralık 2021 ve Ekim 2022 tarihleri arasında yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 260 hasta dahil edildi. Myoma uteri nedenli anormal uterin kanama şikayeti ile LNG-RİA oral noretisteron kombine tedavisi alan hastalar çalışma grubunu (n=130), yalnızca LNG-RİA yerleştirilen hastalar ise kontrol grubunu oluşturdu (n=130).

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik özellikleri

Değişken	Grup	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
<b>Eğitim düzeyi</b>						
Okuma yazması yok		29	22,2	24	18,5	$\chi^2=4,863$ $p=0,182$
İlköğretim		53	40,8	42	32,3	
Lise		34	26,2	40	30,7	
Üniversite		14	10,8	24	18,5	
<b>Eş eğitim düzeyi</b>						
Okuma yazması yok		14	10,8	5	3,8	$\chi^2=4,846$ $p=0,183$
İlköğretim		37	28,4	37	28,5	
Lise		34	26,2	40	30,8	
Üniversite		45	34,6	48	36,9	
<b>Çalışma durumu</b>						
Evet		44	33,8	45	34,6	$\chi^2=0,017$ $p=0,896$
Hayır		86	66,2	85	65,4	
<b>Eş çalışma durumu</b>						
Evet		109	83,8	121	93,1	$\chi^2=5,426$ <b><math>p=0,020</math></b>
Hayır		21	16,2	9	6,9	
<b>Gelir düzeyi</b>						
Asgari ücret ve altı		43	33,1	36	27,7	$\chi^2=0,891$ $p=0,345$
Asgari ücret üzeri		87	66,9	94	72,3	
<b>Sigara kullanma</b>						
Evet		27	20,8	35	26,9	$\chi^2=1,335$ $p=0,244$
Hayır		103	79,2	95	73,1	

\*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- $\chi^2$  çapraz tabloları" kullanılmıştır.

Çalışma/kontrol grubu ile eğitim düzeyi, eş eğitim düzeyi, çalışma durumu, gelir düzeyi ve sigara kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ( $p>0,05$ ). Çalışma/kontrol grupları belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

Çalışma/kontrol grubu ile eş çalışma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $\chi^2=5,426$ ;  $p=0,020$ ). Çalışma grubundaki 21 kişinin (%16,2); kontrol grubundaki 9 kişinin (%6,9) eşinin çalışmadığı belirlenmiştir. Eşi çalışanların ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu, eşi çalışmayanların ise ağırlıklı olarak çalışma grubunda olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ve BKİ (kg/m<sup>2</sup>) özellikleri

Değişken	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş (yıl)	44,63±5,39	45,0 [28,0-58,0]	43,93±5,61	44,0 [27,0-57,0]	Z=-0,849 p=0,396
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,35±3,36	26,2 [18,7-35,9]	26,19±3,10	26,0 [19,3-35,9]	t=0,403 p=0,687

\*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplara göre yaş (yıl) ve BKİ (kg/m<sup>2</sup>) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzer ve homojendir.

Tablo 4.3. Çalışmaya katılan tüm hastaların medikal özellikleri

Değişken	Grup	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
<b>Hastalık durumu</b>						
Var		91	70,0	92	70,8	$\chi^2=0,018$ p=0,892
Yok		39	30,0	38	29,2	
<b>Hastalığın adı</b>						
Astım/KOAH		18	19,7	16	17,4	$\chi^2=1,767$ p=0,940
Diyabet		22	24,2	22	23,9	
Hipertansiyon		23	25,3	24	26,1	
Kalp hastalığı		1	1,1	-	-	
Polikistik Over		5	5,5	6	6,5	
Tiroid hastalığı		20	22,0	23	25,0	
Reaktif hipoglisemi		2	2,2	1	1,1	

\*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- $\chi^2$  çapraz tabloları" kullanılmıştır.

Çalışma/kontrol grubu arasında hastalık durumu ve hastalığın adı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p>0,05). Çalışma/kontrol grupları belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

Tablo 4.4. Çalışmaya katılan tüm hastaların gebelik ve doğum özellikleri

Değişken	Grup	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
<b>Gravida</b>						
Yok		-	-	2	1,5	$\chi^2=2,842$ p=0,585
1		5	3,8	7	5,4	
2		62	47,8	56	43,1	
3		41	31,5	40	30,8	
4 ve üzeri		22	16,9	25	19,2	
<b>Parite</b>						
Yok		2	1,5	2	1,5	$\chi^2=1,177$ p=0,882
1		18	13,8	18	13,9	
2		72	55,4	65	50,0	
3		28	21,6	31	23,8	
4 ve üzeri		10	7,7	14	10,8	
<b>Yaşayan çocuk sayısı</b>						
Yok		2	1,5	2	1,5	$\chi^2=2,598$ p=0,627
1		24	18,5	23	17,7	
2		72	55,4	62	47,7	
3		26	20,0	33	25,4	
4 ve üzeri		6	4,6	10	7,7	
<b>Doğum şekli</b>						
Normal doğum		102	78,5	105	80,8	$\chi^2=0,213$ p=0,644
Sezaryen		28	21,5	25	19,2	

\*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- $\chi^2$  çapraz tabloları" kullanılmıştır.

Çalışma/kontrol grubu arasında gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı ve doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ( $p>0,05$ ). Çalışma/kontrol grupları belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

Tablo 4.5. Çalışmaya katılan tüm hastaların endometriyal örnekleme sonuçları

Değişken	Grup	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
<b>Patoloji sonucu</b>						
Düzensiz proliferatif		47	36,2	34	26,2	$\chi^2=4,360$ p=0,225
Endometrial yıkım		29	22,3	26	20,0	
Endometrit		16	12,3	22	16,9	
Sekretuar endometrium		38	29,2	48	36,9	

\*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- $\chi^2$  çapraz tabloları" kullanılmıştır.

Çalışma/kontrol grubu arasında endometriyal örnekleme sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ( $p>0,05$ ). Çalışma/kontrol grupları patoloji sonucu açısından bağımsız ve homojendir.

Tablo 4.6. Grupların tedavi öncesi ve sonrası menstrüasyon özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
<b>Mens sıklığı (0.ay)</b>						
<24 gün		106	81,5	101	77,7	$\chi^2=0,592$
$\geq 24$ gün		24	18,5	29	22,3	p=0,441
<b>Mens süresi (0.ay)</b>						
$\leq 8$ gün		30	23,1	43	33,1	$\chi^2=3,219$
>8 gün		100	76,9	87	66,9	p=0,073
<b>Ara lekelenme (0.ay)</b>						
Var		37	28,5	35	26,9	$\chi^2=0,077$
Yok		93	71,5	95	73,1	p=0,782
<b>Mens sıklığı (3.ay)</b>						
<24 gün		79	60,8	81	62,3	$\chi^2=0,065$
$\geq 24$ gün		51	39,2	49	37,7	p=0,799
<b>Mens süresi (3.ay)</b>						
$\leq 8$ gün		80	61,5	71	54,6	$\chi^2=1,280$
>8 gün		50	38,5	59	45,4	p=0,258
<b>Ara lekelenme (3.ay)</b>						
Var		13	10,0	57	43,8	$\chi^2=37,847$
Yok		117	90,0	73	56,2	<b>p=0,000</b>
<b>Mens sıklığı (6.ay)</b>						
<24 gün		37	28,5	42	32,3	$\chi^2=0,455$
$\geq 24$ gün		93	71,5	88	67,7	p=0,500
<b>Mens süresi (6.ay)</b>						
$\leq 8$ gün		112	86,2	103	79,2	$\chi^2=2,177$
>8 gün		18	13,8	27	20,8	p=0,140
<b>Ara lekelenme (6.ay)</b>						
Var		4	3,1	35	26,9	$\chi^2=28,989$
Yok		126	96,9	95	73,1	<b>p=0,000</b>

\*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- $\chi^2$  çapraz tabloları" kullanılmıştır.

Tablo 13'te her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3 ve 6. ay mens sıklığı, mens süresi ve ara lekelenme şikayeti karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında tedavi başlangıcında (0.ay) mens sıklığı, mens süresi ve ara lekelenme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ( $p>0,05$ ). Gruplar belirtilen özellikler bakımından bağımsız ve homojendir. 3.ay mens sıklığı/mens süresi ve 6.ay mens sıklığı/mens süresi karşılaştırıldığında çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olup ( $p>0,05$ ), gruplar belirtilen özellikler bakımından bağımsız ve homojendir. Çalışma ve kontrol grubu arasında tedavi başlangıcında ara lekelenme şikayetinde fark yokken, 3. ve 6. ay istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, çalışma grubunda ara lekelenme şikayetinin daha az olduğu gözlenmiştir ( $p=0,000$ ) (Tablo 13).

Tablo 4.7. Gruplara göre 0-3-6. ay ara lekelenme şikayetinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
<b>0.ay</b>						
Var		37	28,5	35	26,9	$\chi^2=0,077$
Yok		93	71,5	95	73,1	$p=0,782$
<b>3.ay</b>						
Var		13	10,0	57	43,8	$\chi^2=37,847$
Yok		117	90,0	73	56,2	<b><math>p=0,000</math></b>
<b>6.ay</b>						
Var		4	3,1	35	26,9	$\chi^2=28,989$
Yok		126	96,9	95	73,1	<b><math>p=0,000</math></b>

\*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- $\chi^2$  çapraz tabloları" kullanılmıştır.

Çalışma ve kontrol grupları arasında tedavi başlangıcında (0.ay) ara lekelenme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken ( $p>0,05$ ), tedavinin 3. ve 6. ayında anlamlı fark izlenmiştir ( $\chi^2=37,847$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=28,989$ ;  $p=0,000$ ). Tedavinin 3. ayında kontrol grubunun %43,8'inde ( $n=57$ ) ara lekelenme şikayeti devam ediyorken bu oran çalışma grubunda %10 ( $n=13$ ) olarak saptanmış olup intrauterin LNG-RİA tedavisi alan grupta 3 ay lekelenme daha sık izlenmiştir. Benzer şekilde tedavinin 6. ayında ara lekelenme şikayeti olanlarında da ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu belirlenmiş olup, çalışma grubunun %3,1'inde ( $n=4$ ) intermenstrüel kanama şikayeti izlenirken bu oran kontrol grubunda %26,9 ( $n=35$ ) olarak saptanmıştır (Tablo 14).

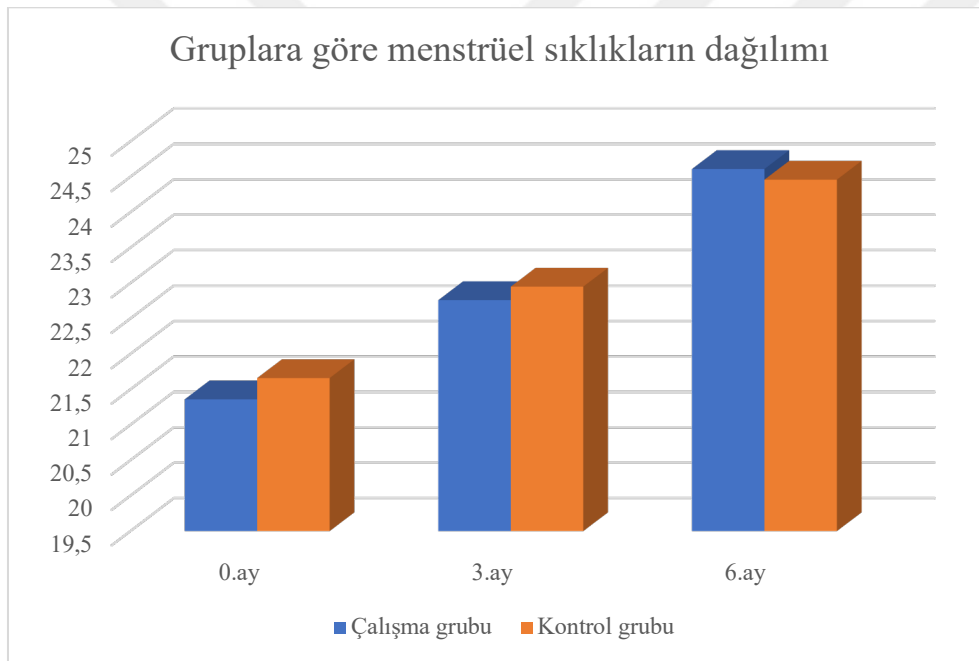
Tablo 4.8. Gruplara göre 0-3-6. ay menstürasyon sıklığının karşılaştırılması

Menstrüel sıklık	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
0.ay	21,36±2,29	21,0 [15,0-28,0]	21,66±2,36	21,0 [17,0-28,0]	$Z=-0,914$ $p=0,361$
3.ay	22,76±2,02	22,5 [17,0-28,0]	22,95±2,04	22,0 [19,0-28,0]	$Z=-0,527$ $p=0,598$
6.ay	24,61±2,27	24,0 [17,0-31,0]	24,46±2,48	24,0 [20,0-32,0]	$Z=-0,596$ $p=0,551$
<b>Analiz Olasılık Fark</b>	$\chi^2=174,924$ <b><math>p=0,000</math></b> <b>[0-3,6] [3-6]</b>		$\chi^2=148,648$ <b><math>p=0,000</math></b> <b>[0-3,6] [3-6]</b>		

\*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test ( $Z$ -tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Friedman" test ( $\chi^2$ -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Her iki grubun menstrüel sıklık açısından karşılaştırılmaları tablo 15’te verilmiştir. Tedavi başlangıcında çalışma grubu  $21,36 \pm 2,29$ , kontrol grubu  $21,66 \pm 2,36$  gün arayla menstrüasyon görürken, bu sıklığın her iki grupta da 3 ve 6. ayda giderek azalarak 3. ayda sırasıyla  $22,76 \pm 2,02$ ,  $22,95 \pm 2,04$ ; 6. ayda  $24,61 \pm 2,27$ ,  $24,46 \pm 2,48$  olduğu saptanmış olmasına rağmen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p > 0,05$ ). Gruplar kendi içerisinde Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde, her iki grupta da menstrüasyon aralıklarının giderek uzadığı, tedavi başlangıcı (0. ay) ile kıyaslandığında 3. ve 6. aylarda anlamlı düzeyde fark olduğu, aynı şekilde 3. ay ile kıyaslandığında 6. ayda menstrüasyon sıklığının anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir ( $\chi^2=174,924$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=148,648$ ;  $p=0,000$ ) (Tablo 15)

Grafik 4.1. Menstrüel sıklığın süreç ve gruplara göre dağılımı



Menstrüel sıklığın süreç ve gruplara göre dağılımı grafikte verilmiştir.

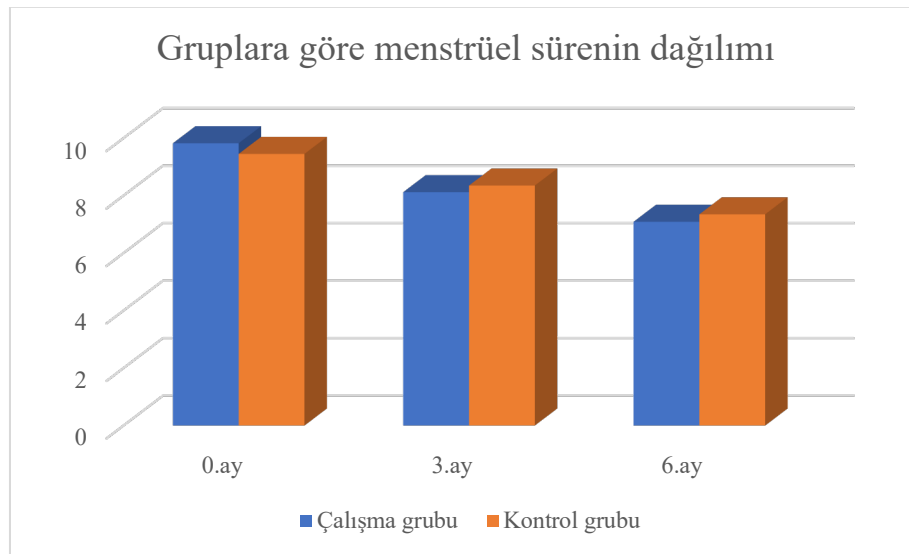
Tablo 4.9. Gruplara göre 0-3-6. ay menstrüasyon süresinin karşılaştırılması

Menstrüasyon süresi	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
0.ay	9,82±2,10	10,0 [4,0-14,0]	9,45±2,11	10,0 [5,0-14,0]	Z=-1,653 p=0,098
3.ay	8,12±1,68	8,0 [4,0-12,0]	8,35±1,59	8,0 [5,0-12,0]	Z=-1,369 p=0,171
6.ay	7,09±1,43	7,0 [4,0-10,0]	7,35±1,46	7,0 [4,0-11,0]	Z=-1,270 p=0,204
<b>Analiz Olasılık Fark</b>	$\chi^2=210,833$ <b>p=0,000</b> <b>[0-3,6] [3-6]</b>		$\chi^2=186,063$ <b>p=0,000</b> <b>[0-3,6] [3-6]</b>		

\*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Friedman" test ( $\chi^2$ -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Her iki grubun menstrüasyon süreleri açısından karşılaştırmaları tablo 16'te verilmiştir. Tedavi başlangıcında çalışma grubu 9,82±2,10, kontrol grubu 9,45±2,11 gün menstrüasyon görürken, bu sürenin her iki grupta da 3 ve 6. ayda giderek azalarak 3. ayda sırasıyla 8,12±1,68, 8,35±1,59; 6. ayda 7,09±1,43, 7,35±1,46 olduğu saptanmış olmasına rağmen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Gruplar kendi içerisinde Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde, her iki grupta da menstrüasyon süresinin giderek azaldığı, tedavi başlangıcı (0. ay) ile kıyaslandığında 3. ve 6. aylarda anlamlı düzeyde fark olduğu, aynı şekilde 3. ay ile kıyaslandığında 6. ayda menstrüasyon süresinin anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir ( $\chi^2=210,833$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=186,063$ ;  $p=0,000$ ) (Tablo 16).

Grafik 4.2. Menstrüasyon süresinin süreç ve gruplara göre dağılımı



Menstrüasyon süresinin süreç ve gruplara göre dağılımı grafikte verilmiştir.

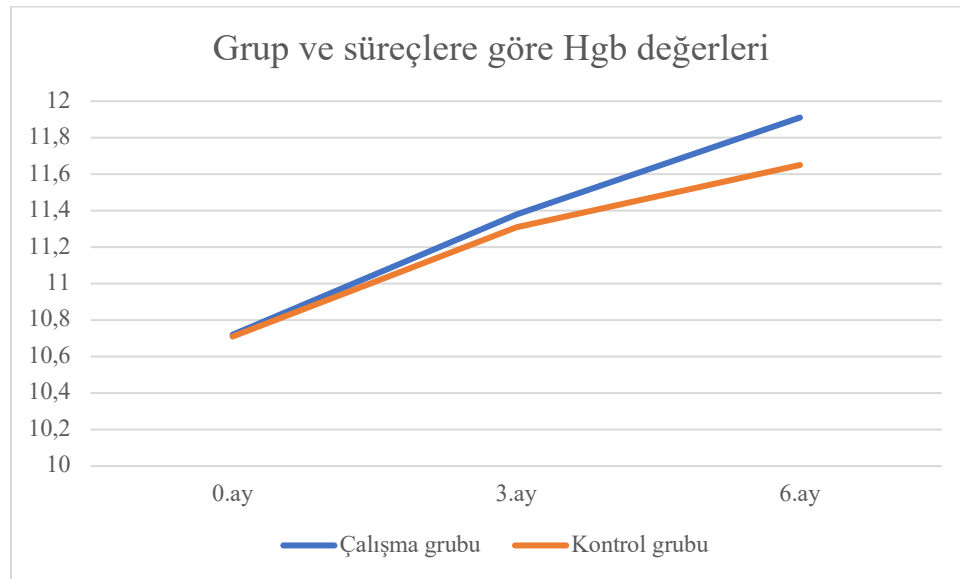
Tablo 4.10. Gruplara göre 0-3-6. ay Hgb değerlerinin karşılaştırılması

Hgb	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
0.ay	10,72±2,01	11,0 [6,0-15,0]	10,71±1,78	10,9 [6,5-14,8]	Z=-0,494 p=0,621
3.ay	11,38±2,13	11,7 [6,0-15,3]	11,31±2,01	11,3 [6,1-15,6]	Z=-0,767 p=0,499
6.ay	11,91±1,88	12,1 [6,9-15,1]	11,65±1,83	11,8 [6,9-15,0]	Z=-1,474 p=0,141
<b>Analiz Olasılık Fark</b>	$\chi^2=170,863$ <b>p=0,000</b> <b>[0-3,6] [3-6]</b>		$\chi^2=73,569$ <b>p=0,000</b> <b>[0-3,6] [3-6]</b>		

\*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Friedman" test ( $\chi^2$ -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Her iki grup tedavi başlangıcı, 3 ve 6.ay Hgb değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmasına rağmen ( $p>0,05$ ), hem çalışma hem kontrol grubunda tedavi ilerledikçe Hgb değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Gruplar Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde, her iki grupta da hem 3 ve 6.ay Hgb değerlerinin, tedavi başlangıcına oranla, hem de 6.ay Hgb değerlerinin 3.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $\chi^2=170,863$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=73,569$ ;  $p=0,000$ ) (Tablo 17).

Grafik 4.3. Hgb değerlerinin süreç ve gruplara göre dağılımı



Hgb değerlerinin süreç ve gruplara göre dağılımı grafikte verilmiştir.

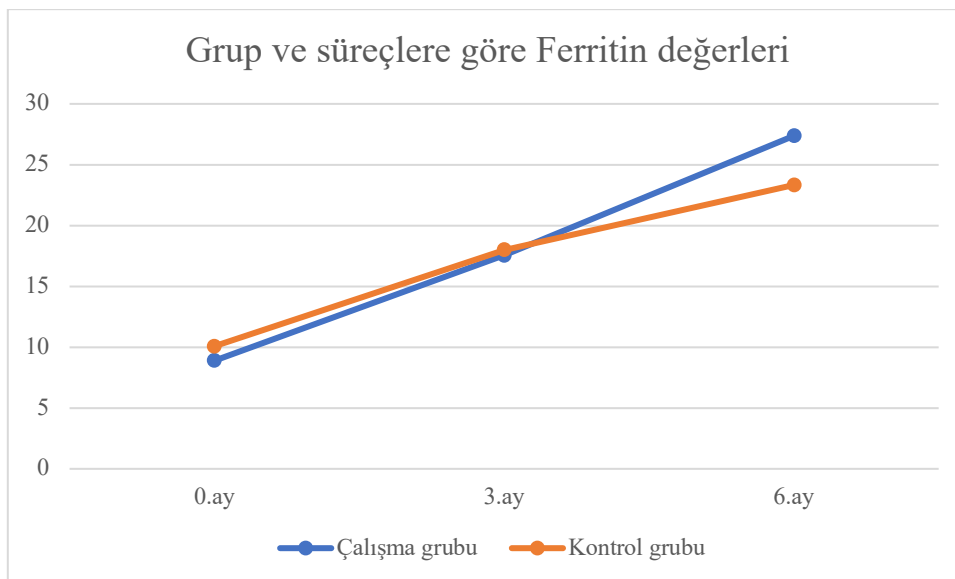
Tablo 4.11. Gruplara göre 0-3-6. ay ferritin değerlerinin karşılaştırılması

Ferritin	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
0.ay	8,89±5,58	9,0 [1,5-31,1]	10,08±7,44	8,5 [0,5-61,0]	Z=-1,260 p=0,208
3.ay	17,56±46,76	11,0 [2,3-531,0]	17,99±29,68	11,5 [2,3-280,0]	Z=-1,200 p=0,230
6.ay	27,37±65,07	15,0 [2,9-600,0]	23,33±30,59	16,8 [4,5-270,0]	Z=-0,771 p=0,441
<b>Analiz Olasılık Fark</b>	$\chi^2=195,612$ <b>p=0,000</b> <b>[0-3,6] [3-6]</b>		$\chi^2=209,747$ <b>p=0,000</b> <b>[0-3,6] [3-6]</b>		

\*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Friedman" test ( $\chi^2$ -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Her iki grup tedavi başlangıcı (0. Ay), 3 ve 6. ay ferritin değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak hem çalışma hem kontrol grubunda tedavi ilerledikçe ferritin değerlerinin belirgin şekilde yükseldiği tespit edilmiştir. Gruplar Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde, her iki grupta da hem 3 ve 6.ay ferritin değerlerinin, tedavi başlangıcına oranla, hem de 6.ay ferritin değerlerinin 3.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $\chi^2=195,612$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=209,747$ ;  $p=0,000$ ) (Tablo 18).

Grafik 4.4. Ferritin değerlerinin süreç ve gruplara göre dağılımı



Ferritin değerlerinin süreç ve gruplara göre dağılımı grafikte verilmiştir.

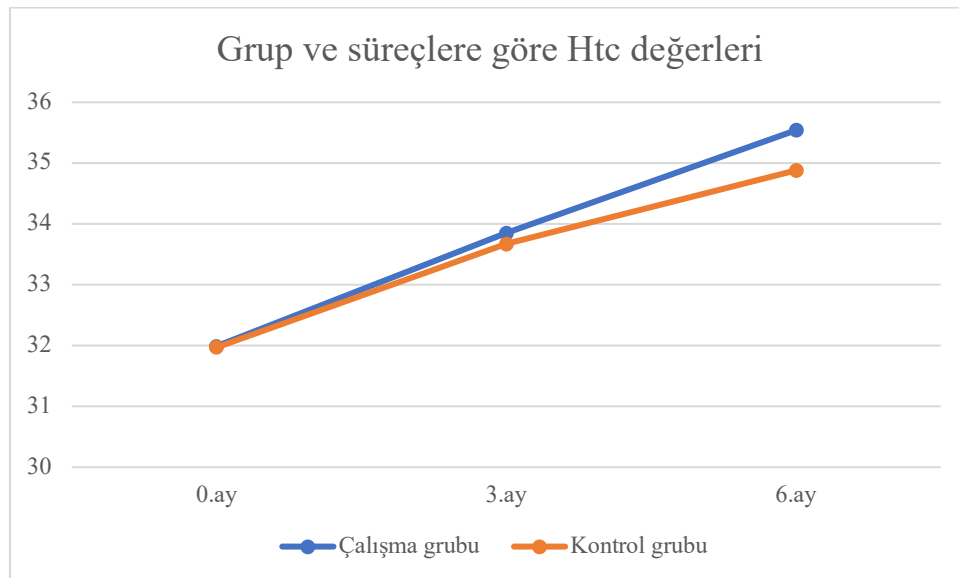
Tablo 4.12. Gruplara göre 0-3-6. ay Htc değerlerinin karşılaştırılması

Htc	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
0.ay	31,99±5,81	33,1 [18,0-44,9]	31,97±5,12	32,4 [19,4-44,2]	Z=-0,543 p=0,587
3.ay	33,85±5,97	35,0 [18,1-45,1]	33,67±5,74	33,9 [19,5-45,3]	Z=-0,601 p=0,548
6.ay	35,54±5,38	36,5 [22,1-45,0]	34,88±5,26	34,6 [21,1-45,0]	Z=-1,381 p=0,167
<b>Analiz Olasılık Fark</b>	$\chi^2=179,010$ <b>p=0,000</b> <b>[0-3,6] [3-6]</b>		$\chi^2=74,879$ <b>p=0,000</b> <b>[0-3,6] [3-6]</b>		

\*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Friedman" test ( $\chi^2$ -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Her iki grup tedavi başlangıcı (0. ay), 3 ve 6. ay Htc değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak hem çalışma hem kontrol grubunda tedavi ilerledikçe Htc değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Gruplar Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde, her iki grupta da hem 3 ve 6.ay Htc değerlerinin, tedavi başlangıcına oranla, hem de 6.ay Htc değerlerinin 3.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $\chi^2=179,010$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=74,879$ ;  $p=0,000$ ) (Tablo 19).

Grafik 4.5. Htc değerlerinin süreç ve gruplara göre dağılımı



Htc değerlerinin süreç ve gruplara göre dağılımı grafikte verilmiştir.

Tablo 4.13. Gruplara göre 0-6. ay myom boyutu değerlerinin karşılaştırılması

Myom boyutu (mm)	Çalışma (n=130)		Kontrol (n=130)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
0.ay	3,64±1,40	4,0 [1,0-6,0]	3,55±1,42	4,0 [1,0-6,0]	Z=-0,482 p=0,630
6.ay	3,70±1,33	4,0 [1,0-6,0]	3,61±1,40	4,0 [1,0-6,0]	Z=-0,552 p=0,581
<b>Analiz Olasılık</b>		Z=-1,265 p=0,206		Z=-1,470 p=0,142	

\*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); iki bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Wilcoxon” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Her iki grup tedavi başlangıcı (0. ay) ve 6. ay myom boyutu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplar kendi içinde ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde, her iki grupta da myom boyutunda tedavi sonrası istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 20).

## 5. TARTIŞMA

Anormal uterin kanama sıklığı kadınların fiziksel, duygusal, cinsel ve mesleki yaşamlarını olumsuz etkileyerek hayat kalitelerini kötüleştirir ve nedeniyle büyük önem taşımaktadır (1,2,3). Menoraji veya şiddetli menstrüel kanama kadınların yaşam kalitesi birçok yönden bozmaktadır. Aşırı kanama ve ağrı veya her ikisi, profesyonel, sosyal ve aile faaliyetlerine ciddi kısıtlamalar getirebilir (207). Tedavide sıklıkla tercih edilen LNG-RİA'nın intrauterin yerleştirilmesinden sonra ilk aylarda izlenen lekelenme şeklinde düzensiz kanamalar yaygındır, LNG-RİA'nın erken çıkarılmasını en aza indirmek, tedavi uyumunu artırmak için hastaya olası kanama düzenleri hakkında danışmanlık verilmesi çok önemlidir (208). Myoma uteri nedeni AUK şikayeti olan hastalarda tek başına LNG-RİA tedavisi ile LNG-RİA tedavisine ilk altı ay noretisteron eklenen hastalarda tedavi etkinliğini incelediğimiz bu çalışmamızda menstrüasyon süresi, sıklığı ve anemi parametrelerinin (Hgb, ferritin ve Htc) her iki grupta da düzeldiğini, gruplar arasında anlamlı fark izlenmediğini saptadık. Ancak hastaların tedaviye uyumunu önemli ölçüde etkileyen, hastaların hayat kalitesini etkileyen intermenstrüel kanamanın LNG-RİA ve oral noretisteron kombine tedavisi alan grupta 3. ay ve 6. ay kontrollerinde belirgin azaldığını gözlemledik.

Menoraji şiddetinin değerlendirilmesi kişisel yoruma açıktır ve menstrüel kan kaybının objektif olarak değerlendirilmesi pratik değildir. Menoraji tedavisinde birincil amaç yaşam kalitesini iyileştirmek olmalıdır ve birçok kadın bunu başarmak için invaziv tedavi görmeye oldukça isteklidir. Tedavi talebi, salt tıbbi gerekçelerden ziyade büyük ölçüde psiko-sosyal temellere dayanmaktadır (209). Son yıllarda tıbbın ilerlemesi ile birlikte anormal uterin kanama şikayeti olan hastalar için artık histerektomi tek ve kaçınılmaz tedavi yöntemi olmaktan çıkmıştır. Etkin olarak kullanılan çeşitli medikal tedavi seçenekleri mevcuttur (210).

Anormal uterin kanaması olan hastalarda altta yatan neden organik ise nedene yönelik tedavi uygulanır, ancak organik nedenlere bağlı değilse rutinde kullanılan ve ulusal/uluslararası rehberlerde yer alan tedavilerden uygun olanı kullanılır (211). Bu tedaviler arasında antiprostaglandinler, antifibrinolitikler ve hormonal tedaviler, yani kombine oral kontraseptif haplar ve progestojen, danazol ve gonadotropin salgılayan hormon analogları bulunur (3,7).

Literatürde anormal uterin kanamanın medikal tedavisi ile ilgili oldukça fazla veri mevcut. Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmalar LNG-RİA'nın anormal uterin kanamanın tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir, yine bu çalışmalarda LNG-RİA ve başta

progestinler olmak üzere diğer tedavi yöntemleri karşılaştırılmış ve LNG-RİA'nın özellikle kanama miktarını azaltmada diğer medikal tedavi yöntemlerine göre üstünlüğü gözlemlenmiştir (176,177,212-215). Ancak Magalhaes ve arkadaşları, kontrasepsiyon amaçlı, idiopatik menoraji ve leiomyoma bağlı menorajide tedavi olarak LNG-RİA verilen hastalarda lekelenme şikayetinin kontrasepsiyon grubuyla kıyaslandığında leiomyoma bağlı menorajisi olan grupta 3 kat; idiopatik menorajisi olan grupta 2 kat fazla izlendiğini gözlemlemişler (216). Lethaby ve arkadaşları, 2005 yılında yaptıkları sistematik derlemede, LNG-RİA ile diğer oral tedavi seçeneklerini (traneksamik asit, mafenamik asit, kombine oral kontraseptif gibi) kıyaslayan yayınları taramışlardır. Uzun dönemde LNG-RIA kullanan kadınlarda tedavi etkinliğinin daha yüksek ve cerrahiye yönelme eğiliminin medikal tedavi alan gruba göre daha az olduğunu saptamışlar; ancak kısa vadede LNG-RIA kullanan kadınlarda medikal tedavi alan gruba oranla daha çok görülen intermenstrüel kanama şikayetinin tedavi başlangıcında hastaların uyumunu zorlaştırdığı sonucuna varmışlardır (174). Özellikle tedaviyi yarıda bırakmadaki primer sebeplerden olan intermenstrüel kanama şikayetini azaltmak için ek tedaviye ihtiyaç duyulduğu aşikardır (208). Madden ve arkadaşlarının, 2012 yılında LNG-RİA kullanımına bağlı olarak görülen kanama ve lekelenme şikayetleri için estradiol ve naproksen tedavisi verilen 129 hasta ile yaptığı bir çalışmada; plaseboya göre LNG-RİA uygulamasından sonraki ilk 12 haftada kullanılan naproksenin kanama ve lekelenme şikayetlerini %10 oranında azalttığı gözlemlenmiş olup östradiolde ise naproksene göre kanama ve lekelenme görülen hasta sayısı daha fazla bulunmuştur (217). Çalışmamızda LNG-RİA tedavisi nedeniyle görülen lekelenme şikayetleri için noretisteron verdiğimiz hastaların tedavi öncesi ve sonrası ara lekelenme şikayetleri değerlendirildiğinde; çalışma grubundaki 117 kişinin (%90,0) 3.ay ara lekelenmesinin olmadığı, kontrol grubundaki 57 kişinin (%43,8) 3.ay ara lekelenmesinin olduğu belirlenmiştir. 3.ay ara lekelenmesi olanların ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu, 3.ay ara lekelenmesi olmayanların ise ağırlıklı olarak çalışma grubunda olduğu belirlenmiştir. Tedavinin 6. ayında ise ara lekelenme şikayeti her iki grupta da belirgin olarak azalmış olmakla birlikte çalışma grubundaki 4 kişinin (%3,1), kontrol grubundaki 35 kişinin (%26,9) 6.ay ara lekelenmesinin olduğu belirlenmiştir. Tedavinin uzun soluklu bir süreç olması nedeniyle hasta uyumunun tedavide en önemli kriterlerden biri olduğu ve hasta memnuniyeti arttıkça tedavi devamlılığının arttığı, ara lekelenme şikayetinin de memnuniyeti etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu göz önünde bulundurulduğunda LNG-RİA'nın en önemli dezavantajı olarak gözüken ara lekelenme ile ilgili bulgularımızın önemli olduğu kanaatindeyiz.

Soysal ve arkadaşları uterus volümü 50 ml'den küçük myomatöz uterus, 5 cm'den küçük FIGO tip 2 myom, menoraji ve demir eksikliği anemisi olan kadınlar da yaptıkları prospektif çalışmalarında; LNG-RİA tedavisi verilen çalışma grubu ile termal balon ablasyon (TBA) uygulanan kontrol grubu arasında 3, 6 ve 12. aylarda bakılan hemoglobin değeri ve menoraji şikayetindeki değişimi karşılaştırmış ve her iki tedavi yönteminin menoraji şikayetini azalttığını ve hemoglobin seviyesini yükselttiğini göstermiştir. Gruplar kıyaslandığında 3. ayda bakılan hemoglobin değerindeki iyileşme ve menoraji şikayetinde düzelme TBA grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olmakla birlikte, 6. ve 12. aylarda bakılan parametrelerde istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (218). Muhammad Nadeem Ashraf ve arkadaşlarının anormal uterin kanama nedeniyle 3 aylık LNG-RIA tedavisi alan 40 hasta ile oral noretisteron kullanan 40 hastayı kıyasladığı prospektif çalışmada ise her iki grupta da kanamanın azaldığı gösterilmiş ve iki tedavi arasında anlamlı fark izlenmemiştir (3). Jiang ve arkadaşları, semptomatik uterin leiomyomasi olan premenapozal hastalarda, LNG-RİA'nın etkinlik ve güvenilirliğini incelemek amacıyla, 11 çalışmayı dahil ettikleri sistematik derlemelerinde LNG-RİA'nın uterin hacmi ve endometrial kalınlığı azalttığı, hemoglobin ve hematokrit düzeylerini iyileştirdiği ancak leiomyoma boyutunu azaltmada anlamlı bir katkı sağlamadığını belirtmişlerdir (219). Yine bir başka derlemede, uterin myomları olan hastalarda LNG-RİA'nın menstrüel kanamayı azalttığı, hemoglobin değerlerini yükselttiği sonucuna varılmış ancak myomlara bağlı bu hastalarda RİA düşme oranının ve irregüler kanamanın daha fazla olduğu belirtilmiştir (220). Progestojenlerin veya LNG-RİA'nın myomla ilişkili semptomları azaltıp azaltamayacağını incelemek amacıyla yapılan bir cochrane derlemesinde özellikle lekelenme şeklinde kanamanın LNG-RİA kullanan hastalarda, noretisteron tedavisi alanlara oranla belirgin şekilde fazla olduğu sonucuna varılmıştır (221). Endrikat ve arkadaşlarının 2009 yılında idiopatik menorajili hastalar ile yaptıkları çok merkezli çalışmada LNG-RİA ve noretisteron içeren KOK'ları karşılaştırmışlar, tedaviden 12 ay sonrasında hemoglobin düzeylerinin her iki grupta da belirgin şekilde yükselmesine rağmen kanama şiddetini azaltmada LNG-RİA'nın çok daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır (222). Benzer şekilde, Sayed ve arkadaşlarının, leiomyom kaynaklı menorajisi olan hastalarda LNG-RİA ve KOK'ları karşılaştırdığı randomize kontrollü çalışmada, LNG-RİA tedavisi alan grupta menstrüel kan kaybı, uterin volümün belirgin azaldığı ve hb, ferritin değerlerinin anlamlı yükseldiği gösterilmiştir (223). Yapılan çalışmalar LNG-RİA ile diğer tedavi yöntemlerini karşılaştırmaya yönelik olup literatürde uterin leiomyoma bağlı anormal uterin kanaması olan hastalarda, LNG-RİA tedavisi ile LNG-RİA'a oral noretisteronun eklenerek tedavi etkinliğinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda her iki grupta menstrüasyon sıklığı

ve süresi değerlendirildiğinde; tedavi başlangıcı ile 3. ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 3. ve 6.ay menstürasyon süresi ve sıklığı, tedavi başlangıcına göre anlamlı düzeyde daha düşüktür, aynı şekilde, 3.ay ile 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 6.ay menstürasyon süresi ve sıklığı, 3.aya göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Ancak gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

AUK demir eksikliği anemisi gibi tıbbi durumlara yol açabilmektedir. Fibroid ilişkili anormal uterin kanaması olan anemik hastalar LNG-RIA, depo medroksiprogesteron asetat veya GnRH agonistleri gibi uzun etkili geri dönüşümlü steroid kontraseptifler (LARC) tercih etmeleri gerektiği belirtilmektedir. X Yao ve arkadaşlarının uterin fibroid kaynaklı anormal uterin kanaması olan reproduktif çağıdaki 41.561 kadında LARC, SARC (kısa etkili geri dönüşümlü steroidler), leuprolide acetate, traneksamik asit tedavilerini kıyasladığı retrospektif çalışmada LARC grubu ilaçların uterin fibroid kaynaklı AUK'ta ilk tercih olarak kullanılmasını önermiştir. (124). Mercorio ve arkadaşları da submukozal fibroidleri olan kadınlarda myom ilişkili AUK'ta LNG-RIA'nın etkinliğinin azaldığını ve yüksek atılma oranının (%12) bir dezavantaj olduğunu belirtmişlerdir (224). Ronnerdag ve arkadaşları, 1821 hastanın LNG-RIA, 937 hastanın bakırlı RIA kullandığı 2758 hastayı dahil ederek yaptıkları çok merkezli çalışmalarında, LNG-RIA'nın kadınların menstrüel problemlerinin uzun süreli rahatlmasını sağladığını ve kadınlara geç üreme yıllarında menopoza rahat ve kanamasız bir geçiş sunması nedeniyle iyi bir seçenek olduğunu belirtmişler, LNG-RIA kullanımının kanamada belirgin azalma, hemoglobin, hematokrit ve ferritin değerlerinde belirgin artışla sonuçlandığını göstermişlerdir (197). Kaunitz ve arkadaşları, 2012 yılında yaptıkları çok merkezli randomize çalışmalarında, yoğun menstrüel kanama şikayeti olan hastalarda LNG-RIA ve medroksi progesteron asetat (MPA) tedavisini karşılaştırmış, LNG-RIA'nın serum hemoglobin ve ferritin düzeylerini iyileştirmede MPA'ya oranla anlamlı şekilde üstün olduğunu göstermiştir (225). LNG-RIA'nın uzun dönem kullanımı ile ilgili Sivin I ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemoglobin konsantrasyonlarında başlangıç değerlerine göre ortalama 5 yıllık kullanım sonrası 1,6 g/dL ve 7 yıllık kullanım sonrası 1,44 g/dL artış olduğu görülmüştür (198). Literatürle benzer şekilde biz de çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu arasında htc, hb ve ferritin değerlerini yükseltme açısından anlamlı fark izlememiş olup her iki grupta htc, hb ve ferritin değerlerinin anlamlı yükseldiğini gördük. Menstrüel kan kaybındaki azalmaya hematolojik göstergelerdeki iyileşmeler eşlik etti. Hemoglobin konsantrasyonları, LNG-RIA yerleştirildikten 3 ay sonra önemli ölçüde arttı ve serum ferritin konsantrasyonundaki değişiklikler 6 ay sonra önemli hale geldi.

Literatürde myomlar nedeniyle uterus boyutu 12 haftalık gebelik boyutundan daha büyük olmadığında, LNG-RIA intrauterin yerleştirilmesinden sonra çoğu hastada uterus boyutunda azalma ve menstruel kanamada dramatik bir azalma izlendiği, hatta hastaların yaklaşık %40'ında amenore geliştiği gösterilmiştir (180,181,217). Grigorieva ve arkadaşlarının uterin leiomyoma bağlı anormal uterin kanama tedavisinde LNG-RIA verdiği prospektif kohort çalışmasında takip eden 12. ayda 67 kadında menstrüel kanamanın azaldığını gösterdi. Ortalama uterus boyutunda (138 ml'den 122 ml'e) ve leiomyom volümünde (30 ml'den 19 ml'e) anlamlı küçülme saptadı (180). Magalhaes ve arkadaşları LNG-RIA'nın menstrüel kanamayı azalttığını, uterus ve fibroid boyutu küçültüğünü saptadı (216). Ancak VUOKKO çalışması ve Kaunitz ve arkadaları, fibroid volümünde anlamlı değişim saptamadı (226,227). Leiomyomların doğal seyrine ilişkin veriler sınırlıdır; bununla birlikte çalışmalar, leiomyomlarla ilişkili semptomların 12 aylık bir süre içinde azalmayacağını, ancak muhtemelen sabit kalacağını göstermiştir (228). D. Wildemeersch ve arkadaşlarının uterin fibroidlere bağlı menoraji nedeniyle LNG-RIA tedavisi verilen 14 hastayla yaptığı pilot çalışmada, LNG-RIA'nın fibroid boyutuna etkisi gösterilememiştir (229). Sayed ve arkadaşlarının, leiomyom kaynaklı menorajisi olan hastalarda LNG-RIA ve KOK'ları karşılaştırdığı randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da myom boyutunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (222). Benzer şekilde bulgularımız myoma uteri nedenli AUK'ta çalışma ve kontrol grubu arasında gruplara göre 0 ve 6. ay myom boyutu (mm) açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiş olup gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde 6 aylık progestin tedavisi sonrası myom boyutunda istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde her jinekoloğun AUK nedeniyle takılan LNG-RIA sonrasında hastanın takip ve tedavisinde benzer protokolü izlemesi güçlü yönlerini içerir. Çalışmamızın; retrospektif tanımlayıcı çalışma olup hastaların menstrüel siklus durumunun hastane veri tabanından alınan anamnezden elde edilmesi, homojen olması ve dahil edilen hasta sayısının azlığı ve myom değerlendirilmesinin boyut ölçümü ile sınırlı olması zayıf yönleri arasındadır. Hemoglobin, hematokrit ve ferritin düzeylerinin laboratuvar değerlendirmeleri, menstrüel kan kaybının değerlendirmesinden elde edilen klinik çıkarımları doğrulamaktadır. Literatürde genellikle LNG-RIA ve noretisteronun etkilerini inceleyen çalışmaların ayrı ayrı olması, LNG-RIA'ya oral tedavi eklenerek intermenstrüel lekelenme üzerine odaklanmış olan çalışmaların kısıtlılığı nedeniyle literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz. LNG-RIA'nın intermenstrüel lekelenme yan etkisinin azaltılmasında oral

noretisteronun bu güçlü etkisinin geniş çaplı prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

TC. SB SBÜ Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01/06/2020-01/10/2021 tarihleri arasında uterin leiomyom nedeniyle anormal uterin kanama şikayeti olan hastalarda intrauterin levonorgestrel tedavisinin oral noretisteron tedavisi ile kombine edilmesinin kanamayı azaltma üzerine etkisinin araştırılması amacıyla yapılan, sadece levonorgestrel RIA takılan 130 hasta (kontrol grubu) ile levonorgestrel RIA ile eş zamanlı başlanan ve tedavinin ilk 6 ayı devam eden oral noretisteron tedavisi alan 130 hastanın (çalışma grubu) karşılaştırıldığı bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

- Çalışma ve kontrol grubu arasında sosyo-demografik özellikler, doğum şekli, kronik hastalık mevcudiyeti, PC, yaş, VKİ, gravida, parite ve yaşayan çocuk açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiş olup ( $p>0,05$ ), grupların belirtilen özellikler açısından benzer ve homojen olduğu görülmüştür.
- Çalışma ve kontrol grupları arasında tedavi başlangıcında (0.ay) ara lekelenme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken ( $p>0,05$ ), tedavinin 3. ve 6. ayında anlamlı fark izlenmiştir ( $\chi^2=37,847$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=28,989$ ;  $p=0,000$ ). Tedavinin 3. ayında kontrol grubunun %43,8'inde ( $n=57$ ) ara lekelenme şikayeti devam ediyorken bu oran çalışma grubunda %10 ( $n=13$ ) olarak saptanmış olup tek başına intrauterin LNG-RİA tedavisi alan grupta 3 ay lekelenme daha sık izlenmiştir. Benzer şekilde tedavinin 6. ayında ara lekelenme şikayeti olanlarında da ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu belirlenmiş olup, çalışma grubunun %3,1'inde ( $n=4$ ) intermenstrüel kanama şikayeti izlenirken bu oran kontrol grubunda %26,9 ( $n=35$ ) olarak saptanmıştır.
- Gruplar menstrüel sıklık açısından karşılaştırıldığında tedavi başlangıcında çalışma grubu  $21,36\pm 2,29$ , kontrol grubu  $21,66\pm 2,36$  gün arayla menstrüasyon görürken, bu sıklığın her iki grupta da 3 ve 6. ayda giderek azalarak 3. ayda sırasıyla  $22,76\pm 2,02$ ,  $22,95\pm 2,04$ ; 6. ayda  $24,61\pm 2,27$ ,  $24,46\pm 2,48$  olduğu saptanmış olmasına rağmen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde, her iki grupta da menstrüasyon aralıklarının giderek uzadığı, tedavi başlangıcı (0. ay) ile kıyaslandığında 3. ve 6. aylarda anlamlı düzeyde fark olduğu, aynı şekilde 3. ay ile kıyaslandığında 6. ayda menstrüasyon sıklığının

anlamli düzeyde azaldığı tespit edilmiştir ( $\chi^2=174,924$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=148,648$ ;  $p=0,000$ ).

- Her iki grup menstrüasyon süreleri açısından karşılaştırıldığında; tedavi başlangıcında çalışma grubu  $9,82\pm 2,10$ , kontrol grubu  $9,45\pm 2,11$  gün menstrüasyon görürken, bu sürenin her iki grupta da 3 ve 6. ayda giderek azalarak 3. ayda sırasıyla  $8,12\pm 1,68$ ,  $8,35\pm 1,59$ ; 6. ayda  $7,09\pm 1,43$ ,  $7,45\pm 1,46$  olduğu saptanmış olmasına rağmen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, her iki grupta da menstrüasyon süresinin giderek azaldığı, tedavi başlangıcı (0. ay) ile kıyaslandığında 3. ve 6. aylarda anlamlı düzeyde fark olduğu, aynı şekilde 3. ay ile kıyaslandığında 6. ayda menstrüasyon süresinin anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir ( $\chi^2=210,833$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=186,063$ ;  $p=0,000$ ).
- Her iki grup tedavi başlangıcı, 3 ve 6.ay Hgb değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmasına rağmen ( $p>0,05$ ), hem çalışma hem kontrol grubunda tedavi ilerledikçe Hgb değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Gruplar kendi içinde ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde, her iki grupta da hem 3 ve 6.ay Hgb değerlerinin, tedavi başlangıcına oranla, hem de 6.ay Hgb değerlerinin 3.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $\chi^2=170,863$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=73,569$ ;  $p=0,000$ ).
- Her iki grup tedavi başlangıcı (0. Ay), 3 ve 6. ay ferritin değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak hem çalışma hem kontrol grubunda tedavi ilerledikçe ferritin değerlerinin belirgin şekilde yükseldiği tespit edilmiştir. Gruplar kendi içinde ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde, her iki grupta da hem 3 ve 6.ay ferritin değerlerinin, tedavi başlangıcına oranla, hem de 6.ay ferritin değerlerinin 3.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $\chi^2=195,612$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=209,747$ ;  $p=0,000$ ).
- Her iki grup tedavi başlangıcı (0. ay), 3 ve 6. ay Htc değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak hem çalışma hem kontrol grubunda tedavi ilerledikçe Htc değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Gruplar kendi içinde ikili karşılaştırmalar ile

değerlendirildiğinde, her iki grupta da hem 3 ve 6.ay Htc değerlerinin, tedavi başlangıcına oranla, hem de 6.ay Htc değerlerinin 3.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $\chi^2=179,010$ ;  $p=0,000$ ;  $\chi^2=74,879$ ;  $p=0,000$ ).

- Her iki grup tedavi başlangıcı (0. ay) ve 6. ay myom boyutu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplar kendi içinde ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde, her iki grupta da myom boyutunda progestin tedavisi sonrası istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

### **Bu sonuçlar doğrultusunda;**

AUK, jinekologlara yapılan ayakta tedavi ziyaretlerinin üçte birini oluşturan ve perimenopozal ve postmenopozal yıllarda tüm jinekolojik konsültasyonların %70'inden fazlasını oluşturan yaygın bir jinekolojik şikayettir. Amerikan verilerine göre; AUK yıllık 18-50 yaş arası her 1000 kadından 53'ünü etkilemektedir. Menoraji veya şiddetli menstrüel kanama hayat kalitesini birçok yönden bozar. Kadınların fiziksel, duygusal, cinsel ve mesleki yaşamlarını olumsuz etkileyerek, hayat kalitelerini kötüleştirerek profesyonel, sosyal ve aile faaliyetlerine ciddi kısıtlamalar getirebilir ve finansal yüke yol açabilir. Oral noretisteron ve LNG-RİA maliyet etkindir ve AUK ile ilişkili kanamanın azaltılmasında etkin bir role sahiptir. Tedavide birincil amaç yaşam kalitesini iyileştirmek olmalıdır. Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmalar LNG- RİA'nın anormal uterin kanamanın tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir. Menorajinin kadınların hayat kalitesini olumsuz etkilemesi ve etkili bir tedavi yöntemi olan LNG-RİA'nın yerleştirilmesinden sonra ilk aylarda izlenen lekelenme şeklinde düzensiz kanamaların yaygınlığı tedaviye hasta uyumunu zorlaştırması nedeniyle büyük bir dezavantajdır. Hasta uyumunun tedavi devamlığındaki etkisi göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamız sonucunda, her iki tedavinin de menstrüasyon süresi, sıklığı ve anemi parametrelerini anlamlı olarak düzelttiği ve iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Bununla birlikte LNG-RİA tedavi devamını en olumsuz etkileyen faktörlerden birisi olan ara lekelenme şikayetinin LNG-RİA'ya ilk altı ay oral noretisteron eklendiğinde belirgin şekilde azaldığı gözlemlendi. Bulgularımız doğrultusunda hasta uyumunu artırmada ek tedavinin iyi bir seçenek olduğunu ve oral progestagenlerin bu noktada iyi alternatiflerden birisi olarak ön planda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Cristina Laguna Benetti-Pinto, Ana Carolina Japur de Sá Rosa-e-Silva, Daniela Angerame Yela, José Maria Soares Júnior, Abnormal Uterine Bleeding, Rev Bras Ginecol Obstet, December 19, 2016
- 2) Ian S. Fraser, Sue Langham, Kerstin Uhl-Hochgraeber, Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding, Expert Rev. Obstet Gynecol. 4(2), 179-189 (2009)
- 3) Muhammad Nadeem Ashraf, Agha Habib-ur-Rehman, Zahid Shehzad, Shakir DakheelAllah AlSharari, Ghulam Murtaza, Clinical efficacy of levonorgestrel and norethisterone for the treatment of chronic abnormal uterine bleeding, J. Pak Med Assoc Vol. 67, No. 9, September 2017
- 4) Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Michael S. Broder, Ian S. Fraser, FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age, International Journal of Gynecology and Obstetrics 113 (2011) 3–13
- 5) Andrew M. Kaunitz, Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma, Elsevier Contraception 75 (2007) S130–S133
- 6) Elizabeth A Stewart, Uterine fibroids, The Lancet Vol 357 January 27, 2001
- 7) Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. Drug Saf. 2004; 27 (2): 75 – 90.
- 8) Speroff L, Anormal Uterin Kanama. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 2020 bölüm 15; syf:523-28.
- 9) Shah, Scheele, Glant, Fugère. Raloxifene HCl is not stimulatory in the endometrium as assessed by the blaustein criteria and an estrogenicity scoring system. Prim Care Update Ob Gyns. 1998 Jul 1;5(4):167.
- 10) Martini, Bartholomew et al. 2000, Ellis 2005, Scanlon and Sanders 2007.
- 11) Howard W. Jones III, John A. Rock, anatomi prensipleri ve perioperatif değerlendirmeler. Te Linde Operatif Jinekoloji 2017; bölüm 7; syf:101.
- 12) GOSS CM. On the anatomy of the uterus. Anat Rec. 1962 Oct;144:77–83.
- 13) Beksaç S, Hassa H, Ayhan A. Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji. 2006.Nobel Tıp Ktb.Cilt 1. Bölüm 3a, syf: 65 – 83, Bölüm 3b, syf: 83 – 95.

- 14) Çiçek N, Mungan T. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji 2007. Güneş Ktb. Kısım 5, Bölüm 85; syf: 833. – 85, Bölüm 86; syf: 965 – 973
- 15) Speroff L, Fritz MA. Disfonksiyonel Uterus Kanaması. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Lippincott Williams & Wilkins 2007; 15: 547-67.
- 16) Lessey BA, Killam AP, Metzger DA. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1998; 67: 334-9.
- 17) Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1996 Güneş Ktb. Bölüm 6-1; syf:1109 – 19 ve Bölüm 6 – 2; syf: 1119.
- 18) Berek SJ, Adashi YE, Hillard PA. Üreme Fizyolojisi. In Patler SF, Olive DL (eds). Novak Jinekoloji. Williams & Wilkins 1996; 7: 149-68.
- 19) Hall JE, Schoenfeld DA, Martin KA, Crowley WF. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal- follicular transition. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Mar;74(3):600–7.
- 20) Stocco C, Telleria C, Gibori G. The Molecular Control of Corpus Luteum Formation, Function, and Regression. Endocr Rev. 2007 Feb 1;28(1):117–49.
- 21) Gale PC, Mc Rae MA. Abnormal uterine bleeding. Postgrad Med 1993; 93: 73-81.
- 22) Ferenczy A, Bertrand G, Gelfand MM. Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1979; 133: 859–67.
- 23) Bergeron C, Ferenczy A, Shyamala G, Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic and neoplastic human endometrial tissues, Lab Invest 58:338, 1988
- 24) Espey LL, Halim IA. Characteristics and control of the normal menstrual cycle. Obstet Gynecol Clin North Amer 1990; 17: 275.
- 25) Carr BR. The normal menstrual cycle. In. Carr BR, Blackwell RE (eds), Textbook of reproductive medicine. Appleton Lange, Norwalk 1993; 209.
- 26) Speroff L, Uterus, Endometriyal Fizyoloji ve Menstruasyon. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 2020 bölüm 3; syf:79-96
- 27) Lockwood CJ, Schatz F, A biological model for the regulation of peri-implantational hemostasis and menstruation, J Soc Gynecol Investig 3:159, 1996

- 28) Krikun G, Lockwood GJ, Steroid hormones, endometrial gene regulation and the Sp 1 family of proteins, *J Soc Gynecol Investig* 9:329, 2002
- 29) Lockwood CJ, Krikun G, Rahman M, Caze R, Buchwalder L, Schatz F, The role of desidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation and in pathological states, *Semin Thromb Hemost* 33:111, 2007.
- 30) Christianes GC, Sixma JJ, Haspels AA, Hemostasis in menstrual endometrium: a review, *Obstet Gynecol Surv* 37:281,1982
- 31) Giudice LC, Ferency A, The endometrial cycle. Morphologic and biochemical events, In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, p. 271.
- 32) Dysmenorrhea and dysfunctional uterine bleeding. *Prim Care* 1997; 24: 164-78.
- 33) Speroff L, Anormal Uterin Kanama. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. 2020 bölüm 15; syf:509-515.
- 34) American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012;120:197–206.
- 35) Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123: 615–24.
- 36) Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017:152–159.
- 37) Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832–1843.
- 38) World Health Organization et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. In: de Benoist B, et al., editors. *WHO global database on anaemia*. Geneva: World Health Organization; 2008.
- 39) Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem*. 1998;44:45–51.
- 40) de Souza SS, Camargos AF, Ferreira MC, et al. Hemoglobin levels predict quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281:895–900.
- 41) Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2012;184:1247–54.

- 42) Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Aug;89(8):992–1002.
- 43) Clark, T.J. and H. Stevenson, Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017. 40: p. 89-104.
- 44) Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(4):212-5.
- 45) Mary L. Marnach, MD, and Shannon K. Laughlin-Tommaso, MD, MPH, Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding, *Mayo Clin Proc.* February 2019;94(2):326-335).
- 46) Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histo- pathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endo- metrial glands arranged parallel to surface epithelium. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(8):1057-1062.
- 47) Golan A, Sagiv R, Berar M, Ginath S, Glezerman M. Bipolar elec- trical energy in physiologic solution: a revolution in operative hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8(2):252-258.
- 48) Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, et al. Diagnosis and manage- ment of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(5):569-581.
- 49) Vanni R, Dal Cin P, Marras S, et al. Endometrial polyp: another benign tumor characterized by 12q13-q15 changes. *Cancer Genet Cytogenet.* 1993;68(1):32-33.
- 50) Liu Z, Kuokkanen S, Pal L. Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps. *Reprod Sci.* 2010;17(4):377-383.
- 51) Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, et al. Are dia- betes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(2):157-162.
- 52) 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 Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33(1):102–8.
- 53) 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.* 16(4):465–71

- 54) Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(2):180–3.
- 55) Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall DW, van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol.* 1999 Oct;94(4):516–20.
- 56) Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas.* 2005 Mar 14;50(3):231–6.
- 57) Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):569-82
- 58) Vannuccini, S. and F. Petraglia, Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*, 2019. 8.
- 59) Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):386-402.
- 60) Cunningham RK, Horrow MM, Smith RJ, Springer J. Adenomyosis: a sonographic diagnosis. *Radiographics.* 2018;38(5):1576-1589.
- 61) Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 1996;199(1):151-158.
- 62) Huang FJ, Kung FT, Chang SY, Hsu TY, Effects of short course buserelin therapy on adenomyosis. A report of two cases, *J. Reprod Med* 44:741,1999.
- 63) Kim et al., Progesterone Action in Human Diseases, *Endocrine Reviews*, February 2013, 34(1):0000–0000.
- 64) Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* 1990;94(4):435-8.
- 65) Buttram VC, Jr., Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981;36(4):433-45.
- 66) Lewis, T.D., et al., A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. *Biomed Res Int*, 2018. 2018: p. 2414609.
- 67) Baird, D.D., et al., High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(1): p. 100-7.

- 68) Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. 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. In *J Gynaecol Obstet* 2018; 143:393.
- 69) Becker E Jr, Lev-Toaff AS, Kaufman EP, Halpern EJ, Edelweiss MI, Kurtz AB, The added value of transvaginal sonohysterography over transvaginal sonography alone in women with known or suspected leiomyoma, *J Ultrasound Med* 21:237, 2002.
- 70) Patterson-Keels LM, Selvaggi SM, Haefner HK, Randolph JF Jr, Morphologic assessment of endometrium overlying submucosal leiomyomas, *J Reprod Med* 39:579, 1994.
- 71) Ferenczy A, Pathophysiology of endometrial bleeding, *Maturitas* 45:1, 2003.
- 72) Sosic A, Skupski DW, Streltsoff J, Yun H, Chervenak FA, Vascularity of uterine myomas: assessment by color and pulsed Doppler ultrasound, *Int J Gynaecol Obstet* 54:245, 1996.
- 73) Schmid CH, Beham A, Kratochvil P, Haematopoiesis in a degenerating uterine leiomyoma, *Arch Gynecol Obstet* 248:81, 1990
- 74) Stewart EA, Nowak RA, Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era, *Hum Reprod Update* 2:296, 1996.
- 75) Mangrulkar RS, Ono M, Ishikawa M, Takashima S, Klagsbrun M, Nowak RA. Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium. *Biol Reprod* 1995; 53: 636–46.
- 76) Voldavsky I, Folkman J, Sullivan R, et al. Endothelial cell-derived basic fibroblast growth factor: synthesis and deposition into subendothelial extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2292–96.
- 77) Anania CA, Stewart EA, Quade BJ, Hill JA, Nowak RA. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 685–91.
- 78) Lee BS, Stewart EA, Sahakian M, Nowak RA. Interferon-alpha is a potent inhibitor of basic fibroblast growth factor-stimulated cell proliferation in human uterine cells. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 19–25.
- 79) Brosens IA, Lunenfeld B, Donnez J, eds. Pathogenesis and medical management of uterine fibroids. London: Parthenon Publishing, 1999.
- 80) Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1 Pt 1):14-8.

- 81) Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Investig.* 1995;2(5):663-72.
- 82) Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology.* 1998;9(5):511-7.
- 83) Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70: 432–39.
- 84) Gordon P. Flake, Janet Andersen, Darlene Dixon, Etiology and Pathogenesis of Uterine Leiomyomas: A Review, *Environmental Health Perspectives* Vol:111, No:8 June 2003.
- 85) Elizabeth A Stewart, Uterine fibroids. *J Lancet* 2001; 357: 293–98.
- 86) Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T, Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma, *Endocrinology.* 2010;151-6:2433-42. Epub 2010 Apr 7.
- 87) Bulun SE, Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS 5th, Dyson MT, Navarro A, Marsh EE, Zhao H, Maruyama T, Chakravarti D, Kim JJ, Wei JJ, Uterine Leiomyoma Stem Cells: Linking Progesterone to Growth. *Semin Reprod Med.* 2015;33(5):357. Epub 2015 Aug 6.
- 88) Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol.* 1985;4(2):89-96.
- 89) Goldzieher JW, Maqueo M, Ricaud L, Aguilar JA, Canales E. Induction of degenerative changes in uterine myomas by high-dosage progestin therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;96(8):1078-87.
- 90) Yin P, Lin Z, Cheng YH, Marsh EE, Utsunomiya H, Ishikawa H, Xue Q, Reierstad S, Innes J, Thung S, Kim JJ, Xu E, Bulun SE, Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells, *J Clin Endocrinol Metab* 92:4459, 2007.
- 91) Matsuo H, Maruo T, Samato T, Increases expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up regulation by progesterone, *J Clin Endocrinol Metab* 82:193, 1997.
- 92) Janet Andersen, Growth Factors and Cytokines in Uterine Leiomyomas, *Reprod Endocrinology* Volume 14, Number 3 August 1996.

- 93) Zaitseva M, Vollenhoven BJ, Rogers PA 2006 In vitro culture significantly alters gene expression profiles and reduces differences between myometrial and fibroid smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod* 12:187–207
- 94) Severino MF, Murray MJ, Brandon DD, Clinton GM, Burry KA, Novy MJ 1996 Rapid loss of oestrogen and progesterone receptors in human leiomyoma and myometrial explant cultures. *Mol Hum Reprod* 2:823– 828.
- 95) Tower, A.M. and G.N. Frishman, Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013. 20(5): p. 562-72.
- 96) Amant, F., et al., Endometrial cancer. *Lancet*, 2005. 366(9484): p. 491-505.
- 97) Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman, et al. Uterine corpus. In: *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York 1994. p.13.
- 98) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ, The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403.
- 99) Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 126.
- 100) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds). *WHO Classification of tumours of the female reproductive organs*. World Health Organization, 2014. P.126- 150.
- 101) Sarah Feldman, MD, MPH Deborah Levine, MD, Overview of the evaluation of the endometrium for malignant or premalignant disease, uptodate may 2022
- 102) Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H, Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004.
- 103) Committee on Practice Bulletins—Gynecology, Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):176.
- 104) Brown AJ, Westin SN, Broaddus RR, Schmeler K, Progestin intrauterine device in an adolescent with grade 2 endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2012 Feb;119(2 Pt 2):423-6.
- 105) Deichert U, Van de Sandt M. Transvaginal hysterosalpingocontrastsonography: The assesment of tubal patency and uterine abnormalities by contrast enhanced sonography. *Advances in echo-contrast*. Lancaster, UK: Kluwer Medical Information Services;1993;2:55- 58

- 106) Stovall TG, Ling FW, Morgan PL. A prospective, randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Nov;165(5 Pt 1):1287–90.
- 107) Nannini R, Chelo E, Branconi F, Tantini C, Scarselli GF. Dynamic echohysteroscopy: a new diagnostic technique in the study of female infertility. *Acta Eur Fertil* 1981; 12: 165-71.
- 108) Spencer Cp, Whitehead MI. Endometrial assessment re-visited (a review). *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106:623-32.
- 109) Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Colins RI. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1327-34.
- 110) Schwarzler P, Concin H, Bosch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; II :337-42.
- 111) Dishuck, C.F., et al., Advanced Imaging in Female Infertility. *Curr Urol Rep*, 2019. 20(11): p. 77.
- 112) Maheux-Lacroix, S., et al., Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod*, 2014. 29(5): p. 953-63.
- 113) Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2010;116: 168–76.
- 114) John Wiley. Evans, D.H. and W.N. McDicken, Doppler ultrasound: physics instrumentation and clinical applications. 1989: John Wiley & Sons Incorporated.
- 115) uptodate. Shipp, T.D., D. Levine, and V. Barss, Basic principles and safety of diagnostic ultrasound in obstetrics and gynecology. *UpToDate*. Literature review April, 2016.
- 116) Tedesco GD, de Souza Bezerra M, Barros FSB, Martins WP, Nardoza LMM, Carrilho MC, et al. Reference Ranges of Fetal Cardiac Biometric Parameters Using Three-Dimensional Ultrasound with Spatiotemporal Image Correlation M Mode and Their Applicability in Congenital Heart Diseases. *Pediatric Cardiology*. 2017 Feb 23;38(2):271–9.
- 117) Goldstein SR. Pregnancy I: embryo. In: Goldstein SR, editor. *Endovaginal ultrasound*. 2nd edition. New York: Wiley-Liss; Inc; 1991. p. 55–70.
- 118) Benacerraf BR, Shipp TD, Lyons JG, Bromley B, Width of the normal uterine cavity in premenopausal women and effect of parity. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):305.

- 119) Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, et al. Can the endometrial thickness as measured by transvaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in pre-menopausal patients with abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:645–51.
- 120) Dijkhuizen FP, De Vries LD, Mol BW, et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:372–6.
- 121) Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA, Submucous myomas: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment--preliminary report. *J. Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(4):308.
- 122) Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Zanottie F, Vercellini P, Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas, *Obstet Gynecol* 77:745, 1991.
- 123) George A. Vilos, MD, FRCSC, London, ON; Guylaine Lefebvre, MD, FRCSC, Toronto, ON; Gillian R. Graves, MD, FRCSC, Halifax, NS. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2001;23(8):704-9.
- 124) Yao X, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Heien HC, Borah BJ, Medical therapies for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids: a retrospective analysis of a large commercially insured population in the USA, *BJOG.* 2017;124(2):322. Epub 2016 Oct 21.
- 125) Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Mar;164(3):879-83.
- 126) National Health Committee. New Zealand. Guidelines for the Management of Heavy Menstrual Bleeding. Christchurch: 1998.
- 127) Edlund M, Andersson K, Rybo G, Lindoff C, Astedt B, von Schoultz B. Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with a novel antifibrinolytic (Kubi 2161). *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:913-7.
- 128) Callender ST, Warner GT. Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid: a double-blind trial. *Br Med J* 1970;24:214-6.
- 129) Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf.* 2004; 27 (2): 75 – 90.
- 130) Yao X, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Heien HC, Borah BJ, Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf.* 2004; 27 (2): 75 – 90.

- 131) Bradley LD, Gueye NA, the medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women, *Am J. Obstet Gynecol* 214 (1):31,2016.
- 132) Gurbide E, Gusberg S, Tseng L, estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma, *J. Steroid Biochem* 7:891, 1976.
- 133) Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *International Journal of Gynecological Pathology* 1986;5:235–41.
- 134) World Health Organization (WHO). Family planning: a global handbook for providers (2018 update). Available at [www.who.int/reproductivehealth/publications/fp-global-handbook/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/fp-global-handbook/en/) 2018.
- 135) Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the intrauterine system and norethisterone levonorgestrel for treatment of idiopathic menorrhagia. *BJOG*. 1998 Jun;105(6):592–8.
- 136) Fritz M A, Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (9th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2020; Bölüm 15 sf. 1258.
- 137) Belsey E. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception*. 1988 Aug;38(2):181–206.
- 138) Katzung B G, Masters S B, Trevor A J. *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical, 2012.
- 139) Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *BJOG*. 1995 May;102(5):401–6.
- 140) Cromer BA, Smith RD, Blair JM, Dwyer J, Brown RT. A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant (Norplant), medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. *Pediatrics*. 1994 Nov;94(5):687–94.
- 141) Inki P. Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2007 Jun;75(6):S161–6.
- 142) Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Human Reproduction Update* 2004;10(3):207-20.
- 143) Maruo T, Ohara N, Matsuo H, Xu Q, Chen W, Sitruk-Ware R, et al. Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. *Contraception* 21 March 2007 [Epub ahead of print];75(6 Suppl):S99-103.

- 144) North American Menopause Society 2003 Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 10:113–132.
- 145) Stanczyk FZ 2003 All progestins are not created equal. *Steroids* 68:879–890.
- 146) Frank Z. Stanczyk, Janet P. Hapgood, Sharon Winer, and Daniel R. Mishell Jr. Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects. *Endocrine Reviews*, April 2013.
- 147) Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, Hochberg RB, McKay L, Renoir JM, Weigel NL, Wilson EM, McDonnell DP, Cidlowski JA 2006 International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacol Rev* 58:782–797.
- 148) Africander D, Verhoog N, Hapgood JP 2011 Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids* 76:636 – 652.
- 149) Moore NL, Hickey TE, Butler LM, Tilley WD 2012 Multiple nuclear receptor signaling pathways mediate the actions of synthetic progestins in target cells. *Mol Cell Endocrinol* 357:60–70.
- 150) Marshall K. Norethisterone. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier; 2007.
- 151) Cameron, I.T., Haining, R., Lumsden, M.-A., Reid Thomas, V. ve Smith, S.K. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual bloodloss. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 85-88.
- 152) Remorgida, V., Abbamonte, H.L., Ragni, N., Fulcheri, E. ve Ferrero S. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 88: 724-726.
- 153) Santos M, Hendry D, Sangi-Haghpeykar H, Dietrich JE, Retrospective review of norethindrone use in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014 Feb;27(1):41-4. Epub 2013 Dec 4.
- 154) The European Pharmacopoeia 6th Edition, Council of Europe, France, 2008.). Polietilen Glikol 400' deki (PEG 400) partiyon katsayısı (log P) : 2.97' dir(Merck Index. 31th Edition. Merckand Co Inc, USA, 2003.
- 155) Millard JW, Alvarez-Núñez FA, Yalkowsky SH. Solubilization by cosolvents. *Int J Pharm*. 2002 Oct;245(1–2):153–66.

- 156) The Japanese Pharmacopoeia 15th Edition (JP15), The MHLW Ministerial Notification No. 285, Japan, 2006.
- 157) Hourihan HM, Sheppard BL, Bonnar J. A morphometric study of the effect of oral norethisterone or levonorgestrel on endometrial blood vessels. *Contraception*. 1986 Dec;34(6):603–12.
- 158) Delmas, P.D., Confavreux E., Garnero P., Fardellone P. ve Vernejoul M.C., A Combination of Low Doses of 17-Estradiol and Norethisterone Acetate Prevents Bone Loss and Normalizes Bone Turnover in Postmenopausal Women. *Osteoporosis International*, 2000; 11: 177-187.
- 159) Roxburgh Dr, West MJ. The Use of Norethisterone to Suppress Menstruation in the Intellectually Severely Retarded Woman. *Medical Journal of Australia*. 1973 Aug;2(7):310–3.
- 160) West CP. Inhibition of ovulation with oral progestins — effectiveness in premenstrual syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1990 Jan;34(1–2):119–28.
- 161) Bishop PMF, de Almeida JCC. Treatment of Functional Menstrual Disorders with Norethisterone. *BMJ*. 1960 Apr 9;1(5179):1103–5.
- 162) Lethaby A, Irvine GA, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008 Jan 23.
- 163) Edelman AB, Cherala G, Stanczyk FZ. Metabolism and pharmacokinetics of contraceptive steroids in obese women: a review. *Contraception*. 2010 Oct;82(4):314– 23.
- 164) Hümpela, M. Pharmacokinetics and biotransformation of norethisterone in animals. A review. *Contraception* 1982; 26: 83-95.
- 165) Back DJ, Breckenridge AM, Crawford FE, McIver M, Orme ML, Rowe PH, et al. Kinetics of norethindrone in women; II. Single-dose kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1978 Oct;24(4):448–53.
- 166) Odland V, Victor A, Johansson EDB. Plasma protein binding of norethisterone. *Contraception*. 1982 May;25(5):457–62.
- 167) Betrabet SS, Shikary ZK, Toddywalla VS, Toddywalla SP, Patel D, Saxena BN. Transfer of norethisterone(NET) and levonorgestrel(LNG) from a single tablet into the infant's circulation through the mother's milk. *Contraception*. 1987 Jun;35(6):517–22.

- 168) Klehr-Bathmann I, Kuhl H. Formation of ethinylestradiol in postmenopausal women during continuous treatment with a combination of estradiol, estriol and norethisterone acetate. *Maturitas*. 1995 Apr;21(3):245–50.
- 169) Battaglia C, Mancini F, Fabbri R, Persico N, Busacchi P, Facchinetti F, et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone-ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1417–25.
- 170) Winkler UH, Schindler AE, Brinkmann US, Ebert C, Oberhoff C. Cyclic progestin therapy for the management of mastopathy and mastodynia. *Gynecological Endocrinology*. 2001 Jan 18;15(sup6):37–43.
- 171) Luukkainen T. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Ann N Y Acad Sci*. 1991 Jun;626(1 Frontiers in):43–9.
- 172) Heikinheimo O, Gemzell-Danielsson K. Emerging indications for the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Jan 9;91(1):3–9.
- 173) Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Philips W, The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review, *Br. J. Obstet Gynecol* 108:74, 2001.
- 174) Lethaby AE, Cooke I, Rees M, Progesterone/progestogen relasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding, *Cochrane Database Syst Rev* CD002126, 2003.
- 175) Backman T. Benefit-risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drug Saf*. 2004;27(15):1185-204.
- 176) Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient. *Contraception*. 1999 Jul;60(1):51- 3.
- 177) Jones RL, Critchley HO. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod*. 2000 Aug;15 Suppl 3:162-72.
- 178) Liletta. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised October, 2019. US National Library of Medicine.
- 179) Diedrich JT, Desai S, Zhao Q, Secura G, Madden T, Peipert JF. Association of short-term bleeding and cramping patterns with long-acting reversible contraceptive method satisfaction. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jan;212(1):50.e1-50.e8. Epub 2014 Jul 18

- 180) Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A, Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas, *Fertil Steril* 79:1194, 2003.
- 181) Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto A-M, Grenman S, Kivelä A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J, Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. Randomized trial 5-year follow-up, *JAMA* 291: 1456, 2004.
- 182) Soysal S, Soysal M, The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial, *Gynecol Obstet Invest* 59:29, 2005.
- 183) Hampton N. Mirena: novel hormonal intrauterine contraception. Prescriber, 1995.
- 184) Luukkainen T. The Levonorgestrel-releasing IUD. *Br J Fam Plann* 1993;19:221-224.
- 185) Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lähteenmäki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod.* 1995 Sep;10(9):2390-4.
- 186) Sitruk-Ware R, Inki P. The Levonorgestrel Intrauterine System: Long-Term Contraception and Therapeutic Effects. *Women's Health.* 2005 Sep 12;1(2):171-82.
- 187) Cortessis VK, Barrett M, Brown Wade N, Enebish T, Perrigo JL, Tobin J, Zhong C, Zink J, Isiaka V, Muderspach LI, Natavio M, McKean-Cowdin R, Intrauterine Device Use and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017;130(6):1226.
- 188) Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM, Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.
- 189) Lethaby AE, Cooke I, Rees M, Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005.
- 190) Baker WD, Pierce SR, Mills AM, Gehrig PA, Duska LR, Nonoperative management of atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial cancer with the levonorgestrel intrauterine device in medically ill post-menopausal women. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):34. Epub 2017 Apr 18.
- 191) Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odland V, Johansson ED. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception.* 1990 Jul;42(1):51- 66.

- 192) Sitruk-Ware R, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system: long-term contraception and therapeutic effects. *Mens Health (Lond Engl)*. 2005 Sep;1(2):171-82.
- 193) Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odland V, Johansson ED. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*. 1990 Jul;42(1):51-66.
- 194) Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod*. 1998 Dec;13(12):3379-83.
- 195) Critchley HO, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progesterone receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod*. 1998 May;13(5):1210-7.
- 196) Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progesterone-releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med*. 2001 Dec;19(4):355-63.
- 197) Ronnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system: a follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 716-21.
- 198) Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mishell DR, Jr, Shoupe D, Alvarez F et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUDs. *Contraception* 1991; 44: 473-80.
- 199) Irvine GA, Cameron IT. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1999 Jun;13(2):189-202.
- 200) Stewart EA, Friedman AJ. Steroidal treatment of myomas: preoperative and long-term medical therapy. *Semin Reprod Endocrinol* 10:344, 1992.
- 201) Ylikorkala O, Tiitinen A, Hulko S, Kivinen S, Nummi S. Decrease in symptoms, blood loss and uterine size with nafarelin acetate before abdominal hysterectomy: a placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod* 10 1470, 1995.
- 202) Benagiano G, Kivinen ST, Fadini R, Cronje H, Klinton S, van der Spuy ZM, Zoladex (goserelin acetate) and the anemic patient: results of a multicenter fibroid study. *Fertil Steril* 66:223, 1996.
- 203) Letterie GS, Stevenson D, Shah A. Recurrent anaphylaxis to a depot form of GnRH analogue. *Obstet Gynecol* 78:943, 1991.
- 204) Felberbaum RE, Germer U, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Heise S, Buttge I, Bauer O, Reissmann T, Engel J, Diedrich K. Treatment of uterine fibroids with a slow-release

- formulation of the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix, *Hum Reprod* 13:1660, 1998.
- 205) Flierman PA, Obery JJ, van der Hulst VP, de Blok S, Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix, *Br J Obstet Gynaecol* 112:638, 2005.
- 206) Thomas EJ, Okuda KJ, Thomas NM. The combination of a depot gonadotrophin releasing hormone agonist and cyclical hormone replacement therapy for dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1155-9.
- 207) Coulter A, Peto V, Jenkinson C. Quality of life and patient satisfaction following treatment for menorrhagia. *Fam Pract.* 1994; 11:394-401.
- 208) Jeffrey T. Jensen, Anita L. Nelson, Antonio C. Costales, Subject and clinician experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system, *Elsevier Contraception* 77 (2008) 22–29.
- 209) Lilford RJ. Hysterectomy: will it pay the bills in 2007 [editorial]. *BMJ* 1997; 314: 160-1.
- 210) Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician.* 2019;99(7):435–43.
- 211) Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc.* 2019 Feb;94(2):326–35.
- 212) Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet.* 2001 Jan 27; 357(9252): 293 – 8.
- 213) Shaw RW. Assessment of medical treatments for menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Jul; 101 Suppl 11: 15 – 8.
- 214) Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2003 Aug;80(2):305-9.
- 215) Hurskainen R, Paavonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004 Dec;16(6):487-90.
- 216) Magalhaes J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007;75:193–8.

- 217) Tessa Madden, MD, MPH; Sarah Proehl, BS; Jenifer E. Allsworth, PhD; Gina M. Secura, PhD, MPH; Jeffrey F. Peipert, MD, PhD, Naproxen or estradiol for bleeding and spotting with the levonorgestrel intrauterine system: a randomized controlled trial, *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:129.e1-8.
- 218) Seyide Soysal, Mehmet E. Soysal, The Efficacy of Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device in Selected Cases of Myoma-Related Menorrhagia: A Prospective Controlled Trial, *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:29–35.
- 219) Jiang W, Shen Q, Chen M, Wang Y, Zhou Q, Zhu X, et al., Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review. *Steroids* 2014;86:69-78.
- 220) Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010;82(1):41-55.
- 221) Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Pattanittum P, Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020.
- 222) Jan Endrikat, MD, PhD, Heather Shapiro, MD, FRCRC, Eeva Lukkari-Lax, MD, Michael Kunz, PhD, Werner Schmidt, MD, PhD, Michel Fortier, MD, A Canadian, Multicentre Study Comparing the Efficacy of a Levonorgestrel-releasing Intrauterine System to an Oral Contraceptive in Women With Idiopathic Menorrhagia, *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(4):340–347.
- 223) Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical 691 trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose 692 combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol 693 Obstet* 2011;112:126–30.
- 224) Mercurio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception* 2003;67:277–80.
- 225) Andrew M. Kaunitz, François Bissonnette, Ilza Monteiro, Eeva Lukkari-Lax, Yoriko DeSanctis, Jeffrey Jensen, Levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding improves hemoglobin and ferritin levels, *Contraception* 86 (2012) 452–457.
- 226) Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y, et al. Effects of progesterone on growth . factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003; 68:817–824. Interesting review of the progesteronic effect on fibroids.

- 227) Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception* 9 March 2007 [Epub ahead of print];75(6 Suppl):S130-3.
- 228) Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1994;83: 566 –72.
- 229) D. Wildemeersch, E. Schacht, The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 102 (2002) 74-79



