



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMA VE STRES EKSENİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ümran KARABULUT DOĞAN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Abdullah KARAER

MALATYA-2021



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMA VE STRES EKSENİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ümran KARABULUT DOĞAN
ORCID ID:0000-0002-1935-3696

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Abdullah KARAER

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Menstrüel Siklus.....	3
2.1.1. Ovaryen Siklusun Fazları	6
2.1.2. Menstrüasyon Kanamasında Etkili Faktörler	9
2.1.3. Endometriyal Siklusun Fazları	11
2.1.4. Anormal Uterin Kanama	12
2.1.5. Klasik Terminoloji.....	13
2.1.6. Anormal Uterin Kanamanın Sınıflandırılması	14
2.1.7. Disfonksiyonel Uterin Kanama	15
2.1.8. FIGO Palm-Coein Sınıflaması	15
2.1.9. Laboratuvar Testleri	20
2.1.10. Görüntüleme Yöntemleri.....	21
2.1.11. Tedavi	23
2.2. Otonom Sinir Sistemi	25
2.2.1. Sempatik Sinir Sistemi	26
2.2.2. Parasempatik Sinir Sistemi.....	27
2.2.3. Otonom Sinir Sisteminin Kalp Üzerindeki Etkisi	28
2.2.4. Otonom Sinir Sistemi Aktivitesinin Ölçümü	29
2.2.5. Kalp Hızı Değişkenliği.....	30
2.2.6. Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Normal Aralıkları.....	39
3. MATERYAL METOD	41
3.1. Vaka Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	41
3.2. Kontrol Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	41

3.3. Vaka ve Kontrol Grubu Dışlanma Kriterleri.....	42
3.4. Vaka ve Kontrol Gruplarının Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	42
3.5. Biyokimyasal Analiz	42
3.6. Kalp Atış Hızı Değişkenliğinin Ölçülmesi	43
3.7. Parametreler	45
3.7.1. Klinik Özellikler.....	45
3.7.2. Hormonal Parametreler	45
3.7.3. Biyokimyasal Parametreler	45
3.7.4. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri	45
3.8. Güç Analizi	46
3.9. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ.....	84
KAYNAKLAR.....	85
EKLER.....	112
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	112

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince başta tez danışmanım Prof.Dr Abdullah KARAER'e, tezimin her basamağında emeğini, desteğini esirgemeyen Prof.Dr Sedat YILDIZ'a, eğitimime katkısı olan tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışma süresince sabırla ve sevgiyle beni yalnız bırakmayan aileme ve dostlarıma teşekkürler.

Umudum, gülen yüzüm Deniz'im ve meleğim Dila'ma ithafımdır.

Ümran KARABULUT DOĞAN

ÖZET

Disfonksiyonel Uterin Kanama ve Stres Eksen

Amaç: Bu çalışmanın amacı, disfonksiyonel uterin kanama (DUK) tanılı hastalarda elektrokardiyografi ile kalp hızı değişkenliğini ölçerek otonom sinir sistemi aktivitesini belirlemek ve bu hastalığın etyolojisinde stresin rolüne ilişkin temel veriler elde etmektir.

Materyal ve Metod: Prospektif vaka kontrol çalışması olarak dizayn edilmiş olan çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 15.09.2018-15.06.2021 tarihleri arasında anormal uterin kanama nedeni ile başvuran ve disfonksiyonel uterin kanama tanısı alan çalışma kriterlerine uygun hastalar dahil edildi. Çalışma periyodu boyunca Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu sınıflandırmasına göre DUK tanısı almış 34 kadın çalışma grubunu oluştururken, yaş ve vücut kitle indeksi açısından eşleştirilmiş, düzenli menstrüel siklusu (27-32 günde bir) olan 36 sağlıklı gönüllü ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen tüm gönüllüler, otonom sinir sistemi disfonksiyonunun semptomları yönünden sorgulandı ve gönüllülerin detaylı kardiyak ve nörolojik muayenesi yapıldı. Tüm gönüllülerden bazal elektrokardiyogramlar elde edildi ve anormal elektrokardiyografisi olanlar çalışma dışı tutuldu. Katılımcılara menstrüel döngünün en yoğun döneminde (2-3 gün) kalp hızı değişkenliği analizi için 5 dakikalık elektrokardiyografi çekimi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya kontrol grubunda 36 kadın ve çalışma grubunda DUK tanılı 34 kadın olmak üzere toplam 70 kadın dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 33.28 ± 6.91 , DUK grubunun ise 35.32 ± 6.32 olarak bulunmuş olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmedi. Kan hormon düzeylerinden folikül stimule edici hormon, luteinize edici hormon, östriol, testosteron ve tiroid stimule edici hormon düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grup arasında kilo ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı farklılık görülmedi. DUK ve kontrol grubu kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı parametreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında HR, R-R min, R-R max, RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50 (%), CV, RM min, RM max, R-R avg min ve R-R avg max parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DUK tanılı hastalarda stres ekseninin elektrokardiyogram parametrelerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Disfonksiyonel uterin kanama; Elektrokardiyogram; Kalp hızı; Menstrüasyon; Otonom sinir sistemi; Parasempatik sinir sistemi; Sempatik sinir sistemi.

ABSTRACT

Dysfunctional Uterine Bleeding (DUB) and Stress Axes

Aim: The aim of this study is to determine the autonomic nervous system activity by measuring heart rate variability with electrocardiography in patients diagnosed with dysfunctional uterine bleeding (DUB) and to obtain basic data on the role of stress in the etiology of DUB.

Material and Method: This was a prospective case-control study that included patients admitted to the Inonu University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology between 15.09.2018-15.09.2021 due to abnormal uterine bleeding and was diagnosed with DUB. DUB was classified according to the International Gynecology and Obstetrics Federation classification. During the study period, 34 women diagnosed with DUB formed the study group, while 36 volunteers with age and body mass index-matched healthy and regular menstrual cycles (every 27-32 days) constituted the control group. All volunteers included in the study were questioned symptoms of autonomic nervous system dysfunction, and detailed cardiac and neurological examinations were performed. Baseline electrocardiograms were obtained from all volunteers, and women with abnormal baseline electrocardiography were excluded from the study. Electrocardiography was performed for 5 minutes to analyze heart rate variability during the intensive period of the menstrual cycle (2-3 days).

Results: A total of 70 women; 36 healthy women (control group), and 34 women diagnosed with DUB (study group) were included in this study. The mean age of the control group was 33.28 ± 6.91 years, and the DUB group was 35.32 ± 6.32 years, and there was no significant difference in terms of age between the groups. Also, no significant difference was found between the control group and the DUB group in terms of weight and body mass index ($p = 0.311$). There was no significant difference in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estriol, testosterone, and thyroid stimulating hormone between the groups. When women with DUB and controls were compared using frequency-dependent heart rate variability parameters, there was no statistically significant difference in HR, RR min, RR max, RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, CV, RM min, RM max, RR-avg min, and RR-avg max parameters was observed.

Conclusion: No significant difference was found between the menstrual cycle and electrocardiogram stress parameters of patients with DUB compared with the control group.

Keywords: Dysfunctional uterine bleeding; Electrocardiogram; Heart rate; Menstruation; Autonomic nervous system; Parasympathetic nervous system; Sympathetic nervous system

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACh	: Asetilkolin
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
AMH	: Serum Antimüllerian Hormon
AUK	: Anormal Uterin Kanamalar
A-V	: Atrioventriküler Düğüm
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRH	: Kortikotropin Releasing Hormon
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DUK	: Disfonksiyonel Uterin Kanama
EIN	: Endometrial İntraepitelial Neoplazi
EKG	: Elektrokardiyogram
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESS	: Enterik Sinir Sistemi
ESHRE	: <i>European Society for Human Reproduction and Embryology</i>
FIGO	: <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FMDG	: <i>Menstrual Disorders Group</i>
FSH	: Folikül Stimule Edici Hormon
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
HF	: High Frequency- Yüksek Frekans

HFnorm	: Normalized HF
HPA	: Hipotalamo-Pituitar-Adrenal Aks
HR	: Heart Rate- Kalp Hızı
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-1	: Interlökin-1
KB	: Kan Basıncı
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği (HRV)
KS	: Kraniyal Sinir
LF	: Low Frequency- Düşük Frekans
LF/HF	: Low Frequency/High Frequency
LFnorm	: Normalized LF
LH	: Lüteinize Edici Hormon
MPA	: Medroksiprogesteron Asetat
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NETA	: Noretindron Asetat
NPY	: Nöropeptid Y
NSAİ	: Non Steroid Antiinflamatuar İlaç
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
OKS	: Oral Kontraseptif
PAS	: Perodik Asit-Schiff
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PGF2 α	: ProstaglandinF2 α
PSS	: Parasempatik Sinir Sistemi
pNN50	: NN Aralıkları Arasında 50 Milisaniyeden Fazla Fark Olanların Yüzdesi
PT	: Protrombin Zamanı

PTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
RMSSD	: Normal NN Aralıkları Arasındaki Farklarının Karelerinin Toplamının Ortalamasının Karekökü
S-A	: Sinoatriyal Düğüm
SDNN	: NN Aralıklarının Standart Sapması
SDANN	: Beş Dakikalık Kayıtlarda Ortalama NN Aralıklarının Standart Sapması
SPRM	: Selektif Progesteron Reseptör Modölatörleri
SSS	: Sempatik Sinir Sistemi
TGF- β	: Transforming Growth Factor
TP	: Total Power- Toplam Güç
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TXA	: Traneksamik Asit
USG	: Ultrasonografi
VIP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptid
VLf	: Very Low Frequency- Çok Düşük Frekans
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Menstrüel Döngünün “Normal” Sınırları.....	4
Tablo 2.2. Lokalizasyonlarına göre miyoma uterusun sınıflandırılması	18
Tablo 2.3. Ağır menstrüel kanaması olan kadınlarda kanama bozuklukları için tarama.....	19
Tablo 2.4. Yaş göre SDNN Referans Değerleri	35
Tablo 2.5. Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri	36
Tablo 2.6. KHD frekans bağımlı parametreler ve frekans aralıkları.....	37
Tablo 2.7. Zaman ve frekans bağımlı parametreler arasındaki ilişkiler.....	39
Tablo 2.8. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal aralıkları	40
Tablo 4.1. Disfonksiyonel uterus kanama ve kontrol grubunun yaş ve antropometrik özellikleri.....	47
Tablo 4.2. DUK ve kontrol grubunun kan hormon düzeylerinin özellikleri.....	48
Tablo 4.3. Disfonksiyonel uterus kanama ve kontrol grubunda kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametreleri	52
Tablo 4.4. DUK ve kontrol grubunda kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı parametreleri	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Hipotalamo-Hipofizer-Overyan Aks.....	5
Şekil 2.2. Menstrüel siklus zamanlaması foliküler luteal faz	6
Şekil 2.3. Menstrüel siklus fizyolojisi	12
Şekil 2.4. FIGO Nedenlerine göre AUK Sınıflaması	15
Şekil 2.5. Uterin Polipler	16
Şekil 2.6. Myoma uteriye bağlı AUK.....	17
Şekil 2.7. Anormal Uterin Kanamanın Tedavi Yöntemleri.....	24
Şekil 2.8. Otonom Sinir Sistemindeki Sempatik ve Parasempatik Yolaklar ile Nörotransmitterlerin Şematik Gösterimi	26
Şekil 2.9. Sempatik ve Parasempatik Sinir Sisteminin Anatomik Şeması	28
Şekil 2.10. EKG; R-Ri aralıkları milisaniye cinsinden ve altta toplanan bir R-Ri zaman serisinden oluşturulmuş bir takogram görüntüsü	30
Şekil 3.1. Katılımcının elektrokardiyografi çekimi	44
Şekil 3.2. Katılımcıların Poly-spectrum EKG cihazı ile çekilen 5 dakikalık kayıtlarının Neurosoft programındaki görüntüsü	44
Şekil 4.1. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde yaşın bireysel dağılım grafiği.....	47
Şekil 4.2. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde folikül uyarıcı hormon değerinin bireysel dağılım grafiği	48
Şekil 4.3. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde luteinleştirici hormon değerinin bireysel dağılım grafiği	49
Şekil 4.4. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde östradiol değerinin bireysel dağılım grafiği.....	49
Şekil 4.5. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde testosteron değerinin bireysel dağılım grafiği	50
Şekil 4.6. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde glukoz değerinin bireysel dağılım grafiği.....	50
Şekil 4.7. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde Dehidroepiandrosteron sülfat değerinin bireysel dağılım grafiği	51

Şekil 4.8. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde	
hemoglobin değerinin bireysel dağılım grafiği.....	51
Şekil 4.9. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde Kalp	
hızının bireysel dağılım grafiği.....	53
Şekil 4.10. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde NN	
aralıklarının standart sapmasının bireysel dağılım grafiği.....	53
Şekil 4.11. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde	
Normal NN aralıkları arasındaki farklarının karelerinin toplamının	
ortalamasının karakökünün bireysel dağılım grafiği	54
Şekil 4.12. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde NN	
aralıkları arasında 50 milisaniyeden fazla fark olanların yüzdesinin	
bireysel dağılım grafiği.....	54
Şekil 4.13. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde	
sempatovagal denge bireysel dağılım grafiği	55
Şekil 4.14. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde Çok	
düşük frekansın bireysel dağılım grafiği.....	57
Şekil 4.15. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde düşük	
frekansın bireysel dağılım grafiği	57
Şekil 4.16. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde yüksek	
frekansın bireysel dağılım grafiği	58
Şekil 4.17. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde düşük	
frekansın yüksek frekansa oranının bireysel dağılım grafiği.....	58
Şekil 4.18. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde Çok	
düşük frekansın yüzdesinin bireysel dağılım grafiği	59
Şekil 4.19. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde düşük	
frekansın yüzdesinin bireysel dağılım grafiği.....	59
Şekil 4.20. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde yüksek	
frekansın yüzdesinin bireysel dağılım grafiği.....	60
Şekil 4.21. Yaş ile VKİ korelasyonu	62
Şekil 4.22. Yaş ile FSH korelasyonu.....	62
Şekil 4.23. Yaş ile Hemoglobin korelasyonu	63
Şekil 4.24. Yaş ile HR korelasyonu.....	63
Şekil 4.25. VKİ ile SDNN korelasyonu	64
Şekil 4.26. VKİ ile VLF korelasyonu.....	64

Şekil 4.27. VKİ ile LF korelasyonu.....	65
Şekil 4.28. FSH ile LH korelasyonu.....	65
Şekil 4.29. FSH ile E2 korelasyonu.....	66
Şekil 4.30. E2 ile Hemoglobin korelasyonu	66
Şekil 4.31. HR ile SDNN korelasyonu	67
Şekil 4.32. HR ile LF korelasyonu	67
Şekil 4.33. HR ile HF korelasyonu.....	68
Şekil 4.34. HR ile LF/HF korelasyonu	68
Şekil 4.35. SDNN ile VLF korelasyonu	69
Şekil 4.36. SDNN ile LF korelasyonu	69
Şekil 4.37. SDNN ile HF korelasyonu	70
Şekil 4.38. RMSSD ile LF/HF korelasyonu	70
Şekil 4.39. pNN50 ile LF/HF korelasyonu.....	71
Şekil 4.40. HF ile LF/HF korelasyonu	71
Şekil 4.41. LF/HF ile %VLF korelasyonu.....	72
Şekil 4.42. LF/HF ile %LF korelasyonu.....	72
Şekil 4.43. LF/HF ile %HF korelasyonu	73

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Disfonsiyonel uterin kanama (DUK), kadınların hayat standartlarını, sosyal yaşamlarını, fiziksel ve duygusal durumlarını etkileyebilen toplumda sık olarak izlenen bir klinik tablodur. DUK kadınların %14-25'ini etkilemektedir (1-3). Anormal uterin kanamalar (menstürel kanama düzensizlikleri) reproduktif ve postmenapozal dönemde, jinekolojik operasyon sebeplerinin %25'ini oluştururken jinekoloji polikliniğine başvuruların en sık sebebini oluşturmaktadır (4, 5).

Anormal uterin kanamalar (AUK), kadınlarda iş gücü kaybına ve sağlık hizmetlerinin yoğun kullanılması sonucunda sağlık giderlerinde artışa neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur(6). Reprodüktif dönem boyunca, endometriyal doku gebelik ihtimaline karşı her ay yeniden hazırlanır ve gebelik oluşmadığı zaman ise adet kanaması olarak dökülür. Ortalama 30-35 yıl süresince, her ay gerçekleşen bu döngü korteks, hipotalamus, hipofiz hormonları ve overlerde folliküllerin olgunlaşma sürecinde salgılanmakta olan östrojen ve progesteron ile birlikte kontrol altındadır. Bunun yanı sıra, endometriyumun da salgıladığı mediyatörler aracılığıyla parakrin ve otokrin bir organ gibi rol oynayarak farklı tabakaları etkilediği gösterilmiştir.

Otonom sinir sistemi (OSS) vücutta stresin yönetiminde önemli rol oynar. OSS'nin sempatik dalının aktivitesi “vur ya da kaç” etkisini oluşturur ve stresli duruma karşı savaşımı sağlar. OSS'nin parasempatik dalı ise, genel olarak nervus vagus tarafından koordine edilir ve dinlenme halinde veya stressiz durumda etkili olup sindirim sistemi faaliyetlerinin artışını sağlar. Dolayısıyla da stresin belirlenmesinde sempatovagal dengenin (veya otonom denge) ortaya konması önemlidir (7, 8). Otonom dengenin belirlenmesinde kalp hızı değişkenliğinin (KHD) belirlenmesi pratik ve non-invaziv bir yöntemdir. KHD ölçümü indirekt bir ölçüm yöntemi olmasına rağmen (tansiyonun ölçümü gibi), doğrudan yöntemlerin (sinir uçlarına prob bağlayıp aktivitesini ölçmek gibi; bunun için sempatik ve parasempatik uçları ayrı ayrı bulmak gerekir) kullanılabilir nitelikte olmaması, invaziv yöntemlerin nihai ölçümü yapay olarak değiştirme potansiyelinin yüksek olması nedeniyle non-invaziv yöntem olan KHD ölçümü tercih edilmektedir. KHD ölçümü non-invaziv ve pratik bir ölçüm olup 5 dakikalık aralıksız elektrokardiyografi (EKG) ölçümlerini içermektedir. EKG'de gözlenen her bir R-R aralığı arasındaki süreler ölçülerek bu aralıkların varyasyonu

incelenmektedir, R-R aralıkları arasındaki değişkenlik kalp periyodunun otonomik kontrolü hakkında bilgiler sunar. Bu değişkenlikler zaman alanı ve frekans alanı şeklinde ifade edilebilmektedir. Frekans bağımlı değişkenlerin analizini gerçekleştirebilmek ancak KHD ölçütlerinin üç ayrı frekans aralığında olması ile mümkün olmaktadır. Bu ölçüt aralıkları çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) şeklinde tanımlanmıştır (7-10). HF, patolojik solunum şekillerinden ve solunum sıklığından etkilenmektedir. Sempatik aktivite arttığında LF değeri artar. LF/HF oranı, sempatovagal denge olarak yorumlanır. VLF, sempatik aktivite ile de ilişkilidir ve çoğunlukla renin-anjiyotensin sisteminden etkilenir (10-12). Zaman bağımlı ölçütler ise; NN aralıklarının standart sapması olan SDNN, ardışık farklılıkların ortalama karekökü şeklinde hesaplanan RMSSD, ardışık RR aralıkları arasındaki farkın minimum 50 ms olma yüzdesini ifade eden pNN50 olarak sıralanmaktadır. pNN50 ve RMSSD, kalp döngüsünün solunuma yanıt olarak vagal kontrolü hakkında bilgi vermektedir (10).

Anormal uterin kanama etiolojisinde rol oynayan bir takım organik, endokrinolojik, otoimmün, immünolojik, metabolik ve yapısal nedenler ortaya konmuştur; fakat hastaların büyük çoğunluğunda bütün yapılması gereken tanısal tetkikler gerçekleştirildiği halde net olarak kanamaya yol açan neden bulunamamaktadır. Etiyolojide ortaya atılan mekanizmalar, organik nedenler ve non-organik sebepler (disfonksiyonel uterin kanama) adı altında tasnif edilmiştir. Organik, yapısal, immünolojik ve endokrin nedenlerin saptanamadığı hasta grubu DUK olarak tanımlanmaktadır. DUK'un kanıtlanmış bir nedeni olmasa da stresin menstrüel siklus bozukluklarına yol açtığı göz önünde bulundurulduğunda, etiyolojik neden bulunamayan hastaların bir kısmında stresin hipotalamo-hipofiz-ovaryan aksı etkileyerek DUK'a neden olabileceği gösterilmiştir (13). Literatürde stresin non-invaziv ölçüm şekli olan KHD'yi polikistik over sendromu (PKOS) (14), infertilite (15), obezite (16) ve preeklampsi (17) gibi hasta gruplarında değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte DUK'ta KHD'yi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında, DUK tanılı hastalarda EKG ile KHD'yi ölçerek OSS aktivitesini belirlemek ve hastalığın etiolojisinde stresin rolüne ilişkin temel veriler elde etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menstrüel Siklus

Menstrüasyon terimi 21-28 gün aralıklarla meydana gelmekte, adet kanaması olarak kendini göstermekte ve endometriyumun menopoza girene kadar fizyolojik dökülmesini ifade etmek için kullanılmaktadır. İki kanama dönemi arasındaki süre, menstrüel siklus olarak adlandırılmaktadır. Bir kadın hayatı boyunca bu süreci yaklaşık olarak 400 ila 500 defa yaşamaktadır.

Menstrüel kanama insan vücudunda oluşan tek fizyolojik kanamadır. Menstrüasyonu sıklık, düzen, süre ve şiddetine göre tanımlamak gerekmektedir. Menstrüel siklus nöroendokrin sistemin kontrolünde, hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın etkisi altında olan bir döngüdür. Menstrüel döngüde, embriyonun uterusu implantasyonu için hazırlanan endometriyumda proliferasyon gerçekleşir. Şayet süreçte gebelik oluşmaz ve bu bağlamda insan koryonik gonadotropini (hCG) düzeyi yükselmezse, korpus luteum kendiliğinden geriler (18, 19, 20, 21, 22, 23). Kandaki progesteron hormon düzeyleri düşmeye başlar ve bunun sonucunda progesteron çekilme kanaması olarak menstrüel kanama gerçekleşir (24, 25).

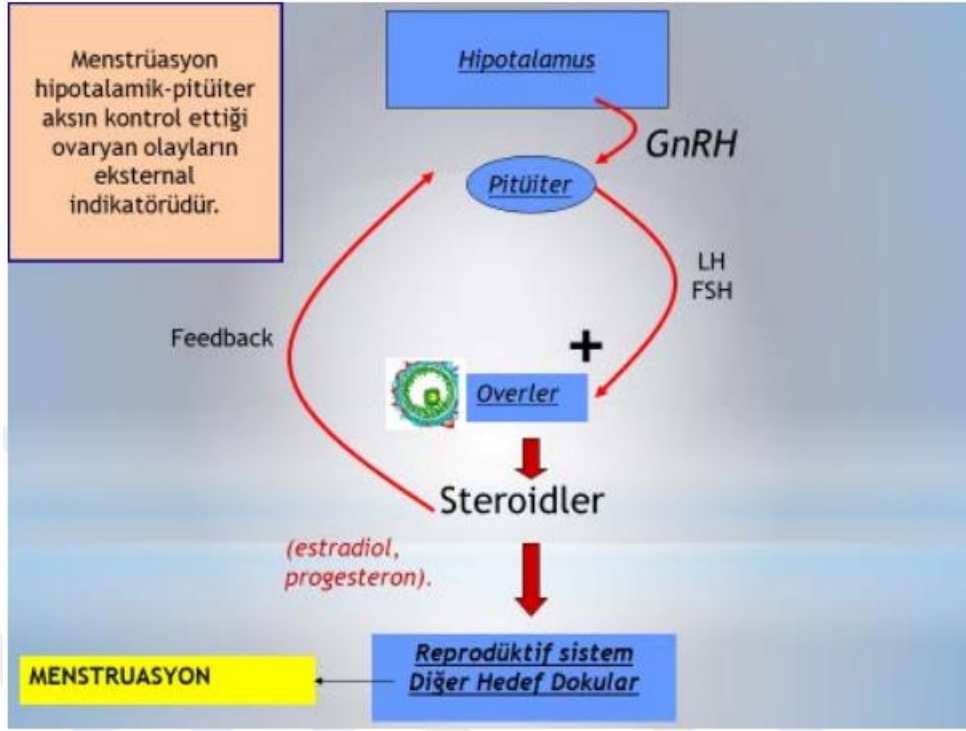
Normal sınırların dışına çıkan menstrüel siklus bozukluklarında menstrüel siklus fizyolojisinin bozulmasına bağlı olarak infertilite, tekrarlayan gebelik kayıpları ve malignite gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir (26). Menstrüel döngünün normal sınırları Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Menstrüel Döngünün “Normal” Sınırları

Menstrüel Tanım	Terminoloji	Normal Sınırlar (5p-95p)
Kanamanın Frekansı (Gün)	Sık	<24
	Normal	24-38
	Seyrek	>38
Menstrüel Düzen		
12 Ay İçinde Değişkenlik (Gün)	Yok	Kanama Yok
	Düzenli	Değişkenlik +/- 2-20gün
	Düzensiz	Değişkenlik >20gün
Kanama Süresi (Gün)	Uzamış	>8.0
	Normal	4.4-8.0
	Kısalmış	<4.5
Aylık Kanama Hacmi (Ml)	Yoğun	>80
	Normal	5-80
	Seyrek	<5

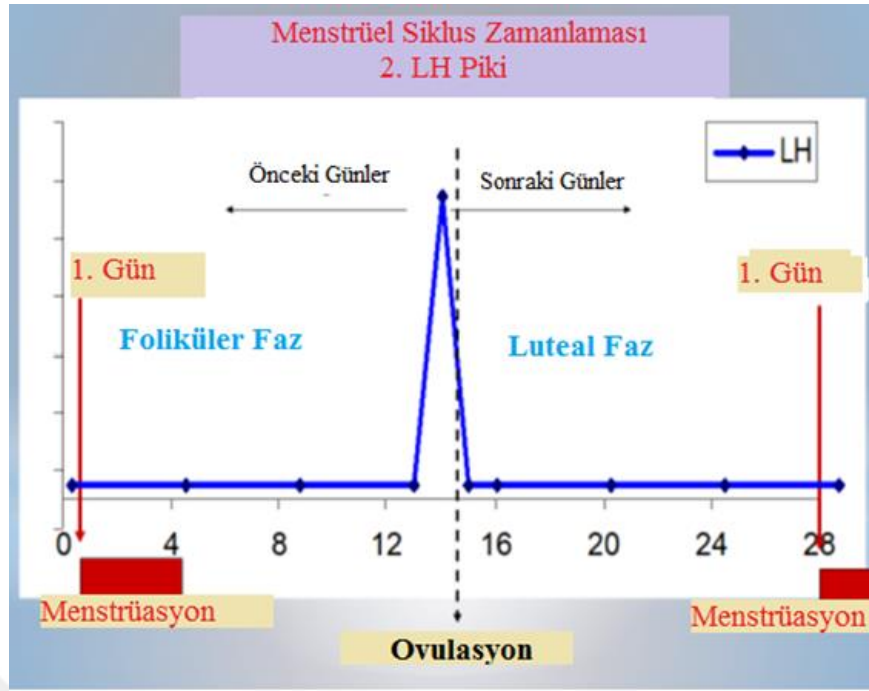
Menstrüel kanamanın normal olabilmesi için fizyolojik olaylar sırasının bir düzen içinde gerçekleşmesi gerekmektedir:

1. Hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormonu (GnRH) pulsatil olarak salgılanmalıdır.
2. GnRH uyarısı ile hipofiz bezinden overleri stimüle edebilecek kadar gonadotropin hormonu salgılanmalıdır.
3. Gonadotropinlere cevap verecek düzeyde overlerde folikül varlığı gerekmekte ve overde östrodiol üretim ve sekresyonu için olması gereken enzimatik reaksiyonlar foliküllerde gerçekleşmelidir.
4. Endometriyal doku gerekli hormonal uyarılara cevap verebilmelidir.
5. Genital sistemin anatomik yapısı, menstrüel kan akımının çıkışına uygun yapıda olmalı, kan akımını engelleyecek herhangi bir engel olmamalıdır (27, 28). Hipotalamo-Hipofizer-Overyan aks Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Hipotalamo-Hipofizer-Overyan Aks

Menstrüasyon kanamasının ilk günü, döngünün ilk günü kabul edilir ve devamında döngü iki kısım olarak değerlendirilir. Menstrüel siklus, ovaryan ve uterin siklus şeklinde iki bölümde incelenebilmektedir. Ovaryan siklus kendi içinde folliküler ve luteal fazlara ayrılırken, uterin siklus ise proliferatif ve sekretuar fazlara bölünerek incelenmektedir. Yetişkin bir kadın için ortalama adet döngüsü 21 ila 35 gün şeklinde gerçekleşmekte, kanama 2-7 gün sürmekte ve total kan kaybı 5-80 cc kadar olmaktadır. Foliküler dönem 14 ila 21 gün iken luteal faz daha stabil olup 14 günlük bir zaman diliminden oluşmaktadır (29). Östrojen reseptör seviyesi geç proliferatif fazda pik yaparken, ovulasyon sonrası giderek azalmaktadır. Progesteron reseptör yoğunluğu glandüler epitelde sekresyon fazında azalırken, miyometriyum ve stroma da yoğunluğu aynı düzeyde kalmaktadır (30). Menstrüel siklus zamanlaması Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Menstrüel siklus zamanlaması foliküler luteal faz

Menstrüasyonun gerçekleşmeye başlamasından itibaren foliküler faz başlar ve lüteinize edici hormon (LH) için zirve düzey gerçekleştikten bir gün sonraki ovulasyonla birlikte son bulur. Luteal faz ise ovulasyonun gerçekleştiği gün başlayıp yeni menstrüasyon döngüsünün başlangıcına kadar sürmektedir.

2.1.1. Ovaryen Siklusun Fazları

Foliküler Faz: Bir tane dominant folikülün olgunlaşma sürecini tamamlayarak ovulasyon için hazır duruma gelmesi hormonal geri bildirim ile sağlanmaktadır. Foliküler faz insanlarda ortalama 10-14 gün sürmektedir. Foliküler faz süresinin değişkenliği siklusun total süresi değiştiren tek faktördür (31).

Erken Foliküler Faz: Hormonal anlamda overin etkinliğinin en düşük düzeyde olduğu zaman dilimi olup, serum östradiol ve progesteron seviyelerinin en düşük olduğu dönemdir. Erken foliküler ya da geç luteal fazda progesteron, östradiol ve inhibin-A hormonlarının negatif feedback etkileri ortadan kalktıktan sonra GnRH'nın pulsatil salınımıyla birlikte serum folikül stimule edici hormon (FSH) konsantrasyonunda yaklaşık %30'luk bir artış meydana gelmektedir (32). Yeni gelişecek folikülün seçilmesinde FSH seviyesindeki bu artış etkili olmaktadır. Foliküllerden biri dominant folikül olarak kabul edilir ve o döngüye ait ovulatuvar folikül olarak adlandırılır. Foliküller tarafından salgılanan serum inhibin-B'nin bu süreçte FSH yükselişini

baskılayıcı etkisi mevcuttur (33). Serum antimüllerian hormon (AMH) küçük antral foliküller tarafından ortama salınır, overdeki toplam antral folikül sayısı ile doğru orantı göstermektedir. Serum AMH değerinin gösterdiği değişkenlik menstrüel siklus boyunca minimaldir (34). Bu evrede gerçekleştirilen ovaryen ultrasonografide bir önceki dönemin siklusuna ait korpus luteum gözlenir. Menstrüasyon boyunca görüntülenemeyen endometriyum menstrüasyon bitiminde ince bir çizgi olarak izlenmektedir. Foliküller bu fazda 3-8 mm büyüklüğünde gözükürler.

Midfoliküler Faz: Erken foliküler fazda gerçekleşen FSH salınımındaki artış östradiol sentezini ve folikülogenezi uyararak seçilmiş foliküllerin büyümesini sağlamaktadır. Birçok folikül antral evreye kadar büyümektedir. Overde bulunan östrojen üretimde rol oynayan granüloza hücreleri hipertrofiye uğrayıp bölünmeye başlar ve bunun sonucunda serum östradiol düzeyinde hızlı bir yükseliş görülür. Östradiol düzeyindeki bu artış sonucunda hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif feedback etki oluşur ve serum FSH ve LH seviyelerinde düşüş gerçekleşir. FSH ve LH'da meydana gelen düşüş; GnRH salınım hızının, LH salınım frekansı 60 dakikada bir olacak şekilde artışına neden olur. Menstrüasyon başlangıcından yaklaşık 1 hafta sonra yapılan ovaryen ultrasonografide birden çok 9-10 mm büyüklüğünde antral folikül bulunduğu izlenmektedir. Kandaki östradiol seviyesinin artışı endometriyumda profillerasyon oluşturarak endometriyumun kalınlaşmasına neden olur. Ayrıca endometrial gland sayısında artış görülür ve endometriyumun ultrasonografik görünümü trilaminar bir hal almaktadır (35)

Geç Foliküler Faz: Ovülasyonun bir hafta öncesinden serum inhibin-A ve östradiol seviyesinde giderek artış görülmektedir. Serum FSH ve LH seviyesi, ovaryen östradiol ve diğer hormon salınımlarının negatif feedback etkisi ile azalmaktadır. FSH, overdeki LH reseptörlerini uyarır. Geç foliküler evrede tek dominant folikül seçilimi gerçekleşir ve matürasyon sürecinde 20-26 mm'ye ulaşacak şekilde günde 1-2 mm olmak üzere dominant folikül büyür. Seçilen dominant folikülün haricindeki foliküllerin gelişimi durmaktadır ve bu foliküller atreziye uğramaktadır. Serum östradiol seviyesinin artması, endometriyumun kalınlaşmasıyla birlikte servikal mukusun elastikiyet ve yapışkanlığında artışa sebep olmaktadır (35).

Luteal Faz: Ovülasyon sonrası dönem luteal faz olarak değerlendirilir. Bu faz graaf folikülünün korpus luteuma evrilmesiyle başlayıp menstrüel kanamanın gerçekleşmesi ile sonlanmakta ve ortalama 14 gün sürmektedir. Granüloza hücreleri arasında oluşan

boşluklar birleşerek tek bir boşluk (antrum) meydana getirir. Oluşan folikül, Graaf follikülü adını alır. Serum östradiol seviyesi ovülasyondan bir gün öncesine kadar artarak pik yapar ve overden salgılanan hormonların LH üzerinde oluşturduğu negatif feedback etkisini tersine çevirerek pozitif feedback etkisiyle beraber serum LH düzeyinde 10 kata ulaşan artışa neden olur. Korpus luteumdan salınan progesteronun endometriyum üzerinde sekretuar etkiyi artırıcı etkisi bulunmaktadır (35).

LH piki gerçekleştiğinde dominant foliküldeki oositin mayotik bölünmesinin 1. fazı tamamlanmaktadır. LH piki gerçekleştikten yaklaşık 36 saat sonra oosit, over yüzeyindeki folikülden dışarı salınır ve fallop tüpünden uterin kaviteye doğru yol alır. Foliküler rüptürle birlikte LH piki ve oosit salınımı arasında yakın bir ilişki vardır. Bu sebeple idrar veya kan LH düzeyleriyle kadınların yaklaşık ovülasyon zamanı tahmin edilebilir. Oosit salınımı öncesinde oositi çevreleyen granüloza hücreleri, luteinize olmaya başlar ve progesteron üretir. Ultrasonografik olarak trilaminar görünüm ovülasyon sonrası kaybolur (35).

Midluteal ve Geç Luteal Faz: Korpus luteum tarafından salgılanarak devamlı bir şekilde artış gösteren serum progesteron seviyesi, LH salınım hızını düşürmektedir (36). Luteal faz boyunca inhibin-A salınımı gerçekleşirken, inhibin-B salgılanmaz ve midluteal fazda inhibin-A serum düzeyi zirve noktasına ulaşır. Fertilizasyon gerçekleşmemişse geç luteal fazdaki LH düzeyindeki düşüşe paralel olarak korpus luteumdan progesteron ve östradiol sentezinde azalma gerçekleşir. Fakat fertilizasyon gerçekleşirse, ovülasyon meydana geldikten 7 gün sonra endometriyuma implantasyon süreci başlar ve koryonik gonadotropin sentezi gerçekleşir. Bu şekilde korpus luteumun ve progesteron sentezinin devamlılığını sağlayan LH'nın görevini koryonik gonadotropin devralır. Embriyo endometriyuma implante olmadığına korpus luteumun devamlılığı sürdürülemez ve zamanla gerileyerek korpus albicans halini alır. Bu durum kandaki östrojen ve progesteron seviyelerinde hızlı bir düşüş görülmesine neden olur. Hormonal desteğin azalmasıyla endometriyuma giden kan akışında düşme meydana gelir ve endometriyumda atrofi gerçekleşir. Lizozomlardan ortama salınan proteolitik enzimlerin etkisiyle endometriyumda lokal bir doku hasarı meydana gelmektedir. Spiral arterlerde meydana gelen kasılma ve vazokonstriksiyon sonrası ortaya çıkan iskemik ve nekrotik değişikliklerle birlikte menstrüel kanama gerçekleşmektedir. Korpus luteumda üretilen steroidlerin azalmasıyla birlikte hipotalamo-hipofizer-ovaryen aks negatif

feedback etkiden kurtulur. Bu durum sayesinde FSH seviyesinde yükselme ile bir sonraki döngü başlatılmış olur (35).

Menstrüel Faz: Endometriyal kanama, endometriyumun dökülme dönemi olarak da adlandırılmaktadır (37).

2.1.2. Menstrüasyon Kanamasında Etkili Faktörler

Vasküler Faktörler: Endometriyumdaki büzüşmeyi takiben spiral arterlerde kasılma ve vasküler hasar gerçekleşmektedir. Vasküler olayların öncelikle koagülasyon süreci olmak üzere; lokal damar kasılmasına, yeniden epitel oluşum sürecine ve menstrüel fazdaki endometriyumda hemostazın sağlanmasına katkısı bulunmaktadır (24, 25).

Lizozomlar: Enzimatik reaksiyonlarda hücre içi lizozomal enzimler, proteazlar, matriks metalloproteinazların da dâhil olduğu birçok mekanizma aktif olarak rol almaktadır. Endometriyumdaki enzimatik yıkım süreci östrojen ve progesteron düzeyindeki düşüş ile birlikte başlamaktadır (38).

Matriks Metalloproteinazlar: Matriks ve bazal membranın yapısında bulunan bileşenleri sindirebilen proteolitik enzimlerden oluşur (24, 25). İnterstisyel bölge ve bazal membran yapısında yer alan kollajenleri parçalayan kollajenazlar, kollajenlerin daha ileri düzeyde sindirim işlemini gerçekleştiren jelatinazlar ve fibronektin, laminin ve glikoproteinlerin yıkımını sağlayan strömalyazlar matriks metalloproteinazlar arasında yer alır (39). Menstrüasyonun hemen öncesinde bu enzimlerin ekspresyonu ve sekresyonu artar.

Plazmin: Plazmin menstrüel sıvının pıhtılaşmasını engelleyen ve bu sıvının dışarı atılmasını kolaylaştıran güçlü bir antifibrinolitik (40).

Prostaglandinler: Menstrüasyon ile birlikte olan miyometriyal kasılmalar prostaglandin F2 α (PGF_{2 α})'nın etkisi ile oluşmaktadır, fakat postpartum kanamadan farklı olarak menstrüel kanamada miyometriyal kasılma önemli bir fonksiyon görmez. Steroid seviyesindeki azalma ile birlikte progesteronun prostaglandin sentezi üzerindeki baskılayıcı işlevi kaybolur ve bu durum lokal prostaglandin artışına neden olur. Vazokonstriksiyon yani iskemi gelişiminde PGF_{2 α} rol oynarken, miyometriyal kontraksiyon ve vazodilatasyon gelişiminde PGE₂ rol alır (39). Vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna, trombositlerde yapılan tromboksan sebep olmaktadır. Prostasiklin ise vazodilatasyon, miyometriyal relaksasyon ve trombosit agregasyonunu

engelleyici etki gösterir. Menstrüal kan, zengin prostaglandin içeriğine sahip olup pıhtılaşma görülmez. Menstrüasyon sürecinde endometriyumda gerçekleşen değişimlerden dolayı oluşabilecek yoğun kanama, vazokonstriksiyon, miyometriyal kontraksiyon ve trombositlerin lokal agregasyonu sayesinde önlenmektedir (41).

Hemostatik faktörler: Trombositler vasküler yaralanmalarda tıkaç oluşturur ve travmatik bölgeyi tıkar. Daha sonra süreç trombositlerin etrafında fibrin liflerinin toplanarak trombus oluşumunun sağlanması ile devam eder. Bu nedenle trombosit agregasyon bozuklukları (Von Willebrand Hastalığı) trombus oluşumu bozuklukları (Hemofili A, Afibrinojenemi) veya trombosit sayısında azalma menorajiye neden olabilir.

Östrojen ve progesteron salınımındaki dengesizlikler nedeniyle gerçekleşen kanamalar, endometriyum üzerinde etkili olan bu hormonların seviyelerine ve ortaya çıkış mekanizmalarına göre 4 grup altında incelenebilir:

Östrojen çekilme kanaması: Östrojen etkisinde olan dokuda bu etkinin birdenbire yok olmasıyla endometriyumda gerçekleşen dökülme sonucu meydana gelen kanamalardır. Ovülasyon gerçekleşmeden önce östrojen düzeyinde ani eksilme sonucu döngünün ortasına denk gelen dönemde lekelenme tarzı kanama gerçekleşmesi östrojen çekilme kanamasına örnek olarak verilebilir (39).

Östrojen kırılma kanaması: Östrojen etkisi altında olan endometriyumda östrojen seviyesinin endometriyum gelişimini devam ettirmeyi başaramaması sonucu oluşan ve anovulatuvar kanamalarda görülen kanamalardır. DUK'un en sık nedenidir (42).

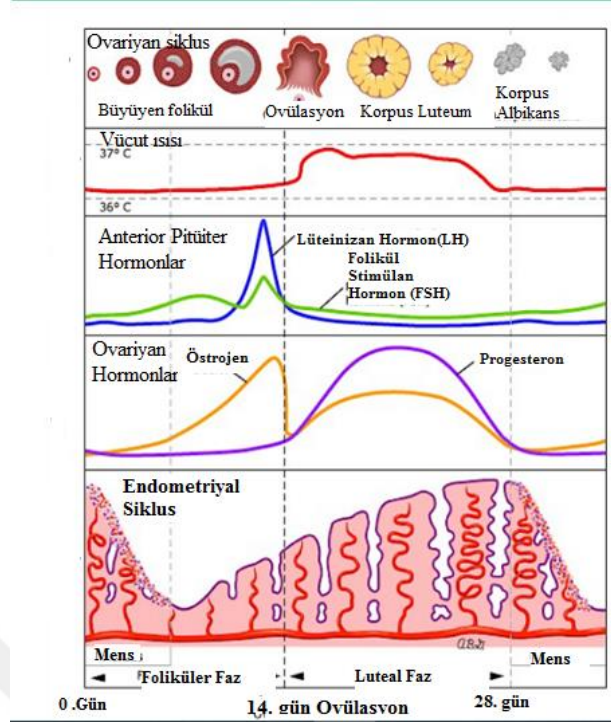
Progesteron çekilme kanaması: Progesteron tedavisi almakta olan kadınların tedaviyi sonlandırdıklarında gerçekleşen kanama türüdür. Bu tarz kanamalara normal menstrüasyon kanaması ve oral kontraseptif (OKS) kullanan kişilerde ilaç bırakıldığında gerçekleşen kanamalar örnek olarak verilebilir. Kanamanın düzeyi ve devam etme süresi çoğunlukla östrojen etkisiyle oluşan endometriyal proliferasyona bağlıdır.

Progesteron kırılma kanaması: Progesteron seviyesinin endometriyumun kalınlığını koruyamaması sonucu gerçekleşen endometriyal dökülmenin olduğu kanama tarzıdır. Endometriyumun progesteron etkisinde olduğu ve progesteron içerikli ilaçların uzun bir süre kullanılması ile gerçekleşen kanamalar bu tür kanamalara örnek olarak gösterilebilir (42).

2.1.3. Endometriyal Siklusun Fazları

Proliferatif Faz: Menstrüasyon kanamasının başladığı ilk gün menstrüel döngünün ilk günü olarak kabul edilmektedir. Serum östradiol, progesteron ve inhibin seviyeleri menstrüasyondan 5-6 gün önce düşüş gösterir. FSH düzeyindeki artış, foliküller arasında dominans özellik kazanacak olan folikülün oluşmasını sağlamaktadır. Folikül gelişmesine bağlı olarak östrojen salınımında zamanla artış görülür. Proliferatif fazda dolaşımda artan östradiol düzeylerinin etkisiyle desidua fonksiyonaliste progresif bir mitotik büyüme, embriyonun implantasyonuna hazırlık amacıyla oluşmaktadır. Endometriyumun kalınlığı bu dönemde 3 ila 5 katına çıkar. Stroma ve bezlerde mitozun gerçekleştiği, spiral arterlerin boyunun uzadığı bu dönem ‘proliferasyon fazı’ olarak adlandırılmaktadır. Artan östrojen, FSH salgısını baskılar, ancak östrojen salgısı belli bir düzeye gelmeden LH salgısı uyarılmaz, LH salınımından 24-36 saat, LH maksimum tepe noktasından 10-12 saat sonra ovülasyon gerçekleşir (26, 43).

Sekresyon Fazı: Ovülasyonun gerçekleştiği dönem 28 günlük bir döngünün 14. gününe denk gelmektedir. Ovülasyon gerçekleştikten sonraki 48-72 saat içerisinde progesteron salınımının olması, endometriyumu sekretuar faza sokmaktadır. Sekretuar faz, hücrelerin östrojen ve progesteron etkisi altına girdiği dönemdir. Progesteronun etkisi çoğunlukla östrojen etkisinin tersi olup endometriyal hücrelerde yer alan östrojen reseptör yoğunluğunda progresif bir düşüşe sebep olmaktadır. Bunun sonucunda östrojen uyarısı ile oluşmuş deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi ve mitoz, siklusun ikinci yarısında antagonist etki altında kalmaktadır (26). Endometriyal bezler sekretuar fazda glikojen içeren ve Periodik Asit-Schiff (PAS) ile boyanabilen vakuoller barındırır. Ovülasyon gerçekleştikten sonraki 6-7. günler içinde sekretuar aktivite zirve yapıp endometriyumu blastokistin implantasyonu için uygun hale getirir. Stromada sekretuar fazda ovülasyon sonrası 7. güne kadar histolojik bir değişim gözlenmezken, 7. gün ile birlikte ödem oluşmaya başlar. Stromanın ödemli hale gelmesine ek olarak spiral arterler geç sekretuar dönemde gittikçe uzar ve kıvrıntılı bir görünüm alır. Perivasküler stromada 24. günde eozinofilik bir boyanma mevcuttur. Eozinofili daha sonra stromada ilerler. Vasküler sistemden bu alana migrasyonu gerçekleştiren polimorfonükleer lenfositlerin sayısında menstrüasyondan 2 gün kadar önce büyük bir artış görülmektedir. Bu lökosit artışı, menstrüel kanamanın başlayacağının ve endometriyal stroma kollapsının habercisidir (26, 43). Menstrüasyonun fizyolojisi Şekil 2.3’te şematize edilmiştir.



Şekil 2.3. Menstrüel siklus fizyolojisi (39).

2.1.4. Anormal Uterin Kanama

Menstrüel kanamanın miktar, süre ve zamanlamasındaki bozulmalar anormal uterin kanama olarak tanımlanmaktadır (44). Ortalama 5 gün devam eden, 21 ile 35 gün arasında, düzenli aralıklarla sürmekte olan, 5 ile 80 ml arasında kan kaybının gerçekleştiği fizyolojik süreç normal adet olarak adlandırılır. 5 günden uzun süren, 21 günden kısa veya 35 günden uzun aralıklarla gerçekleşen, 20 günden fazla düzensizlik görülen ve 80 ml' den fazla kan kaybı olan kanamalar anormal uterin kanama olarak adlandırılmaktadır (45-48).

2011 yılında FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) ve FMDG (*Menstrual Disorders Group*) tarafından üreme döneminde hamilelik durumu bulunmayan kadınlarda AUK terimini klasifiye etmek adına PALM-COEIN (polip, adenomyozis, leiomyoma, malignite ve hiperplazi, koagülopati, ovülatuar disfonksiyon, endometriyal, iatrojenik ve sınıflandırılmayan) sınıflandırması yapılmıştır (49-53).

PALM yapısal nedenleri, COEIN yapısal olmayan nedenleri gruplandırmak için kullanılmaktadır. Amaç AUK'leri bir terminolojide toplamak ve anlam kargaşasını

ortadan kaldırmaktır. ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) da bu sınıflamayı kabul etmektedir (54).

Menoraji bir semptom, AUK ise tanıdır. AUK tanısı koyabilmek için kanamaya yol açan diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir (55).

2.1.5. Klasik Terminoloji

AUK'nin neden olduğu semptom, bulgu ve yol açan etkenleri saptayabilmek amacıyla menoraji, metroraji, menometroraji, hipermenore, polimenore ve DUK kavramları kullanılmaktadır (56).

Anormal uterin kanamalar ile ilgili terminolojiye yönelik sınıflama; kanama frekansına, kanama miktarındaki değişikliğe, kanama süresindeki uzama ve kısalmaya göre yapılmaktadır (39).

Kanama Frekansı

Polimenore: Düzenli periyotlar halinde 21 günden daha sık olan kanamaların gerçekleştiği döngüler için kullanılan kavramdır.

Oligomenore: 35 günden uzun periyotlar halinde gerçekleşen döngüleri ifade etmektedir.

Kanama Miktarında Değişiklik

Hipermenore: Belli periyotlarda gerçekleşen, fakat kanama miktarının 80 ml'yi aştığı kanamaları ifade etmektedir.

Hipomenore: Düzenli periyotlar halinde gerçekleşen, süresi normal menstrüel döngülerde kanamanın 30 ml'den düşük olması anlamına gelmektedir.

Kanama Süresinde Uzama ya da Kısılma

Menoraji: Düzenli bir periyotta gerçekleşen menstrüel siklusta kanama miktarının 80 ml'den fazla veya kanamanın 7 günden uzun sürmesi anlamına gelmektedir.

Metroraji: Düzenli olmayan periyotlarda gerçekleşen devamlı kanamaları ifade etmek için kullanılır.

Menometroraji: Düzensiz periyotlarda gerçekleşen ve miktar olarak fazla olan kanamaları ifade etmektedir.

Amenore: Altı aydan fazla süre içinde veya üst üste 3 siklus dönemi boyunca menstrüasyonun gerçekleşmemesidir.

Ovülasyon kanaması: Menstrüel siklusun ortasında, ovülasyon gerçekleşmeden önce östrojen seviyesinde meydana gelen hızlı düşüşün etkisiyle meydana gelen lekelenme şeklindeki kanamadır.

Postmenopozal kanama: Son menstrüasyondan 12 ay sonra gerçekleşen kanamaları tanımlamaktadır (57).

2.1.6. Anormal Uterin Kanamanın Sınıflandırılması

Anormal uterin kanama nedenleri organik ve non-organik nedenler olmak üzere iki başlık altında değerlendirilmektedir.

i) Organik nedenler

- Reprodüktif sistem hastalıkları
 - Gebelik komplikasyonları (abortus, ektopik gebelik)
 - Benign hastalıklar (polip, enfeksiyon, miyoma uteri, adenomyozis)
 - Genital sistem maligniteleri
 - Yabancı cisim, travma
- Sistemik hastalıklar
 - Koagülopatiler (von-Willebrand hastalığı, idiyopatik trombositopenik purpura, faktör eksiklikleri)
 - Endokrinopatiler (hipotiroidizm, hiperprolaktinemi)
 - Kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları
- Farmakolojik / İyatrojenik sebepler
 - Hormonal ilaçlar (OKS, HRT)
 - Psikiyatrik ilaçlar

ii) Non-organik sebepler

- Disfonksiyonel uterin kanamalar
 - Ovülatuvar
 - Anovülatuvar

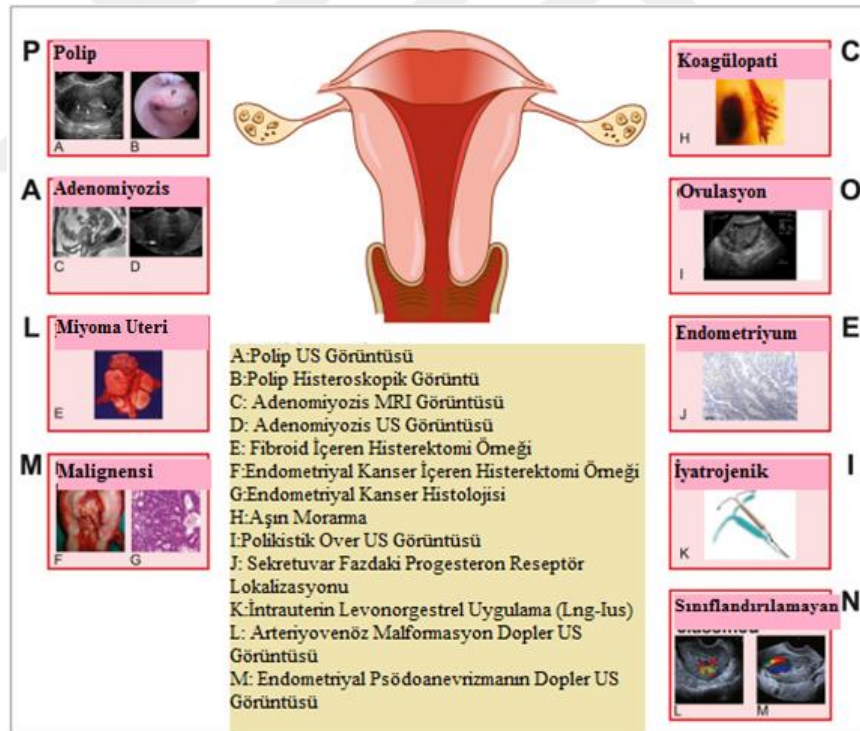
2.1.7. Disfonksiyonel Uterin Kanama

Herhangi tıbbi bir patolojinin olmadığı, büyük bir kısmında anovülatuar siklusların neden olduğu kanamaya DUK denilmektedir (39).

Bu kavramın kökeni, ilk olarak Schroder'in *methrophia hemorrhagica* adıyla tanımladığı kavrama dayanmaktadır (58). Sistemik veya lokal olarak ortaya konabilen yapısal bir sebebin bulunmadığı AUK'nin yerine literatürde AUK'nin eşdeğeri olarak sıklıkla DUK terimi kullanılmıştır. Yeni sınıflamada DUK, PALM-COEIN sınıflama sisteminin içinde bulunmamaktadır.

2.1.8. FIGO Palm-Coein Sınıflaması

AUK terimini klasifiye etmek adına yapılan PALM-COEIN (polip, adenomyozis, miyoma uteri, malignite ve hiperplazi, koagülopati, ovülatuar disfonksiyon, endometriyal, iyatrojenik ve sınıflandırılmayan) sınıflandırması Şekil 2.4'te şematize edilmiştir.



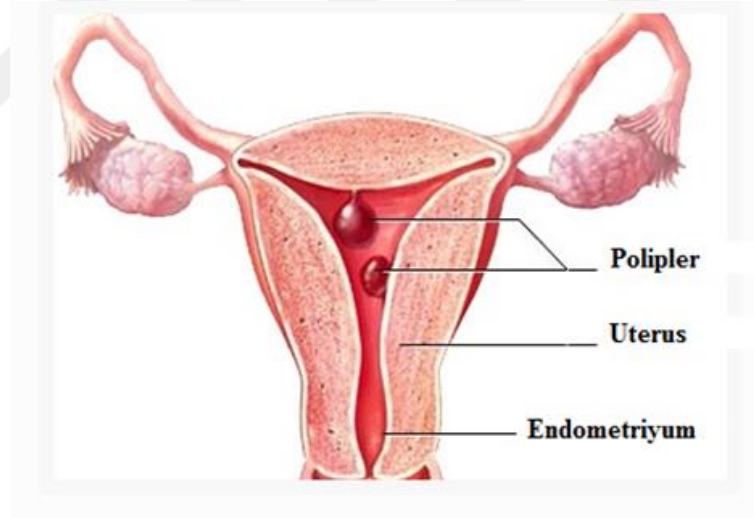
Şekil 2.4. FIGO Nedenlerine göre AUK Sınıflaması (59).

Bu tanımlamada etiyolojinin yanı sıra kanama şekillerine de düzenleme getirilmiş, metrorajinin yerini 'intermenstürel kanama'; menorajinin yerini de 'şiddetli menstürel kanama' terimi almıştır. Herhangi bir yapısal nedenin olmadığı 'DUK' terimi

de kullanımdan çıkarılmıştır (60). Terminolojide yapılan revizyonlar ilk olarak 2007 yılında yayınlanmıştır. Terminolojiyi FIGO 2011 ve 2018'de güncellemiştir. Yeni terminolojide son altı aydır ayın büyük bir kısmında var olan korpus uteri kaynaklı uzun süreli, düzensiz, aşırı miktarda kanamaların olması kronik AUK olarak ifade edilirken; olası kan kaybının önüne geçebilmek için müdahale edilmesi gerekli olan şiddetli kanama atakları da akut AUK olarak tanımlanmaktadır (61).

Polip (AUK-P)

Endometriyal polip; glandüler, vasküler ve bağ dokusu içeren epitelyal proliferasyon olarak değerlendirilir (62, 63). Büyük bir kısmı asemptomatiktir. Sıklıkla benigndir ancak az bir kısmı atipik ve/veya malign olabilir (64). Histopatolojik tanı konulmadan da ultrasonografi (USG) ve/veya histeroskopi (H/S) kullanılarak bulunup bulunmadığına karar verilebilir (65). Transvajinal USG ile tespit edilen poliplerin bir kısmı submuköz miyomlarla karışabilmektedir (46-69). Şekil 2.5'te polip görüntüsü şematize edilmiştir.



Şekil 2.5. Uterin Polipler

Adenomyozis (AUK-A)

Fokal veya yaygın olabilirler ancak leiomyomların varlığı halinde tespit edilmesi zor olabilir (70). Tanı kriterleri farklılık göstermektedir bu nedenle AUK'ye katkısı tam olarak anlaşılamamaktadır ancak radyolojik görüntüleme yöntemleri ile daha iyi tanı konulabilmektedir (71-73).

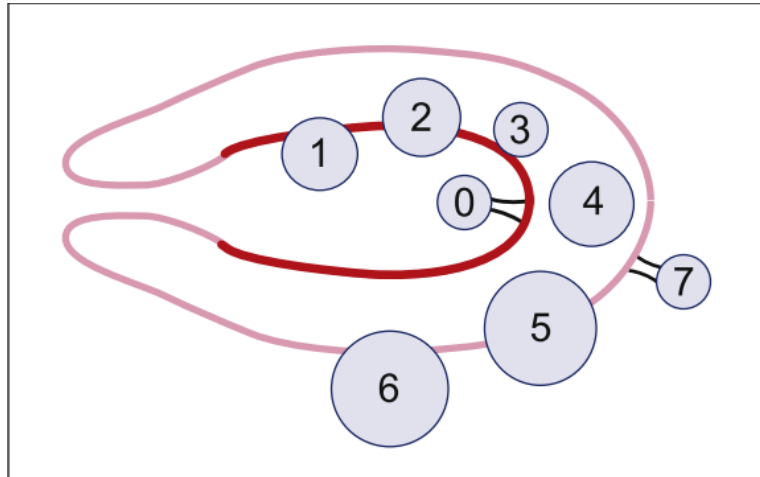
Ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme araçları kullanılarak adenomiyozis tanısı konulabilmekle birlikte, ultrasonografik tanı kriterlerinin (miyometriyal ekonun endometriyal-miyometriyal alanın bileşim yerinin seçilemeyecek duruma sokacak düzeyde yaygın olarak heterojen bir görünüm alması, anekoik lakün ve/veya kist varlığı, miyometriyum ekosunda fokal olarak anormalliklerin varlığı ve uterusun globüler ve/veya asimetrik bir görünüm alması) kullanılması uygun görülmüştür (50, 73, 74).

Miyoma uteri (AUK-L)

Miyoma uteri farklı yerlerde, çeşitli boyut ve sayıda olabilmesinden dolayı PALM-COEIN sınıflandırmasında primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere sınıflama yapılmıştır (50-52, 73). Şekil 2.6'da gösterilmiştir.

Sınıflandırmada:

- 1) Miyoma uterinin endometriyum ve seroza ile bağlantısı,
- 2) Uterus içinde hangi konumda olduğu (üst/alt segment, serviks, anterior, posterior veya lateral),
- 3) Lezyon boyutu ve sayısı,
- 4) Mevcut sınıflandırma sistemleri göz önünde tutulmuştur (74, 75, 76).



Şekil 2.6. Myoma uteriye bağlı AUK (Munro ve ark.'tan adapte edilmiştir.) (50).

Ultrasonografi kullanılarak tespit edilen miyoma uterinin varlığı ya da yokluğu primer sınıflandırmayı belirlemek için kullanılır (77-82). Endometriyal boşluk ile

bağlantısı bulunan miyoma uterusinin (submukozal, SM) diğer miyoma uteri türlerinden ayrımının yapılması, sekonder sınıflandırma içerisindedir (83, 84).

Tersiyer sınıflandırma için ise daha önce Wamsteker tarafından ortaya atılan ve ESHRE (*European Society for Human Reproduction and Embryology*) tarafından kullanımı uygun görülen sınıflama temel alınmıştır. Bu sınıflandırma Tablo 2.2’de özetlenmiştir (74, 85, 86, 87).

Tablo 2.2. Lokalizasyonlarına göre miyoma uterusinin sınıflandırılması

Tip 0	İntrakaviter pedinküle lezyonlar
Tip 1	%50’sinden daha azı intramural olan submukoz miyom
Tip 2	%50’den daha fazlası intramural yerleşimli olan submukoz miyom
Tip 3	%100 intramural olup, endometriumla temas halinde
Tip 4	İntramural
Tip 5	Subseröz lokalizasyonlu fakat %50’den daha fazlası intramural
Tip 6	Subseröz lokalizasyonlu fakat %50’den daha azı intramural
Tip 7	Pedinküle subseröz
Tip 8	Miyometriyum ile ilişkili olmayan servikal, parazitik ve diğer miyomlar

Malignite ve Premalign Lezyonlar (AUK-M)

Hiperplazi ve malignite reproduktif çağıdaki kadınlarda sık görülmemekle birlikte obezite ve kronik anovülasyon gibi risk faktörü taşıyan kadınlarda dikkat edilmesi gereken bir durumdur (88, 89).

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanser olup obezite ve metabolik sendromun artışı ile endometrium kanseri de artış göstermiştir. Nadiren ovaryen kanserler de uterus kanamalarına yol açabilir, özellikle granüloza hücreli tümörler östrojen salgılamasına yol açarak buna neden olabilirler. Serviks kanseri de özellikle menstrüel sikluslardan bağımsız kanama yapabilir. Uterin sarkomlar da AUK nedeni olabilmektedir. Benign leiomyom ön tanısı ile opere edilen hastaların yaklaşık 1000’de 3’ünde sarkom tespit edilmektedir (90, 91).

Yaş, ırk (siyah ırkta daha fazla), önceki pelvik radyoterapi öyküsü, herediter leiomyomatozis ve uzun süre tamoksifen kullanımının risk oluşturabileceğine işaret eden çalışmalar literatürde mevcuttur (92, 93, 94).

Radyolojik olarak leiomyom ile leiomyosarkomu net olarak ayırt edebilecek güçlü kriterler bulunmamakla beraber hızlı büyüyen bir uterusu akla mutlaka sarkom da gelmelidir. AUK etiyoloji araştırması sırasında yapılan endometriyal biyopsiler, nadiren sarkom ile ilgili bilgi sağlayabilirler. Ayrıca özellikle laparoskopik olarak çıkarılan leiomyomların batın içinde morselasyonu, sarkomatöz değişiklikler var ise batın içinde yayılıma yol açacağından, yapılmamalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) veya FIGO'nun hiperplazi veya kanser sınıflama sistemlerine göre ileri sınıflama yapılmalıdır (95, 96).

Koagülopati (AUK-C)

Birçok sistemik hastalık hemostaz parametrelerini etkileyerek AUK'ye neden olabilmektedir. AUK olan hastaların yaklaşık %13'ünde, tanısı biyokimyasal incelemeler sonucu konulabilen von Willebrand hastalığı gibi koagülasyon bozuklukları saptanmaktadır (97). Koagülopatilerin AUK patogenezindeki rolü net olarak bilinmemektedir ve hangi sıklıkla asemptomatik veya minimal semptomatik oldukları henüz tam olarak ortaya koyulamamıştır (98).

Tanı, detaylı bir anamnez ile çoğunlukla koyulabilmektedir. Şiddetli ve dirençli kanamalarda hemostaz bozuklukları akılda tutulmalıdır. Yoğun adet kanaması varlığı, cerrahi ve diş çekimi sırasında veya travma sonrası oluşan durdurulamayan kanamalar, spontan diş eti kanamaları ve aile öyküsü hemostaz bozukluklarını düşündürmektedir ve taramalar buna göre yapılmalıdır. Ağır menstrüel kanaması olan kadınlarda kanama bozuklukları için tarama yapılması önerilen grup, Tablo 2.3'te gösterilmektedir.

Tablo 2.3. Ağır menstrüel kanaması olan kadınlarda kanama bozuklukları için tarama (99).

Menarştan beri olan ağır menstrüel kanama
Aşağıdakilerden herhangi biri:
• Postpartum hemoraji
• Cerrahi ile ilişkili kanama
• Dişe yönelik girişimler sonrası kanama
Aşağıdaki belirtilerden iki veya daha fazlasının birlikte bulunması:
• Ayda bir veya iki defa morluklar oluşması
• Ayda bir veya iki defa burun kanaması öyküsü
• Sık diş eti kanaması
• Kanama belirtileri ile bağlantılı aile öyküsü

Ovülatuvar Bozukluklar (AUK-O)

Siklik patern içinde kanamalar ovülasyonu işaret ederken, değişik miktar ve farklı zamanlarda genellikle amenore sonrası oluşan kanamaları ovülatuvar disfonksiyonu (AUK-O) bize işaret eder. PKOS, hiperprolaktinemi, hipotiroidi benzeri birçok endokrin problem, steroid kullanımı veya etkisini dopamin üzerinden göstermekte olan fenotiazin veya trisiklik antidepresan kullanımı gibi iyatrojenik nedenler, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı gibi sistemik hastalıklar, stres, yeme bozuklukları, yoğun fiziksel aktivite gibi hipotalamik-pitüiter disfonksiyon nedenleri de bu grup içinde yer almaktadır (100, 101).

Endometriyal Nedenler (AUK-E)

Endometriyal nedenler düzenli kanamaları ve ovülasyonu olan, başka bir sebebin bulunmadığı durumlardır. Bu duruma Endotelin-1 ve PGF2 α gibi vazokonstriktörlerin eksikliği ya da plazminojen aktivatörünün fazlalığı neden olabilmektedir (102). Endometriyal nedenlerin tanısı diğer nedenler dışlanarak konur.

İyatrojenik (AUK-I)

Endometriyumu direkt olarak etkileyen hormonlu intrauterin sistemler ile koagülasyonu veya ovülasyonu bozarak dolaylı yollarla etkileyen farmakolojik ajanlar, dışarıdan steroid verilmesine bağlı oluşan kırılma kanamaları, siklik östrojen ve progesteron kullanımı sırasında oluşan ara kanamalar ve devamlı kullanımla birlikte amenore sağlanması sonrası oluşan ara kanamalar bu grup içinde değerlendirilir.

Sınıflanamayan (AUK-N)

Arteriyovenöz malformasyon veya miyometriyal hipertrofi gibi henüz tam tanımlanmamış veya çok nadir tespit edilen durumlar bu grup içinde değerlendirilir.

2.1.9. Laboratuvar Testleri

Anormal vajinal kanama şikâyeti ile başvuran üreme çağındaki kadınlardan öncelikle detaylı bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde kanama şikâyetinin akut ya da kronik olup olmadığı, ovülatuvar bozukluk, sistemik hastalık, hastanın kullandığı ilaç, geçirilmiş operasyon öyküsü ve aile öyküsü ile sosyo-ekonomik durum ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Ayrıntılı fizik muayene sonrasında abdominal ve vajinal USG gibi görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar tetkikleri ile hasta bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Fizik muayene; kan basıncı, kilo ve boy ölçümü; tiroid, kalp, akciğer ve abdomenin fiziksel olarak değerlendirilmesi ve spekulum ile pelvik muayene ve pap smear'i içermektedir. AUK ile başvuran hastalarda beta-hCG testi ile önce gebelik ekarte edilmelidir. Tam kan sayımıyla anemi ve trombositopeni durumları dışlanmalıdır. Ovülatuvar disfonksiyon öyküsü olan oligomenore ve/veya amenore ile gelen hastalarda serum tiroit stimüle edici hormon (TSH) seviyesine bakılmalıdır. Hem hipotiroidi hem de hipertiroidi amenoreden menorajiye kadar değişen spektrumda menstrüel bozukluklara neden olabilir (103).

Prematür ovaryen yetersizlik düşünülen olgularda FSH ve LH düzeyine bakılmalıdır. Hirsütizm durumunda tümör ihtimaline karşı serum testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerine de bakılmalıdır.

Kötü kokulu akıntı, disparoni benzeri servisit semptomları olan hastaların yaklaşık %34,4'ünde intermenstrüel kanama şikayeti saptanmıştır (104). Von Willebrand hastalığı olanlarda von Willebrand-Ristasetin kofaktör etkinliği, von Willebrand faktör antijeni ve Faktör VIII istenmelidir. Mukokutanöz kanama, menarştan beri yoğun kanama durumlarında protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) istenmelidir.

Serviks ve vajendeki lezyonları ekarte etmek için spekulum muayenesi yapılmalıdır; serviksten sitoloji alınmalı, şüpheli durumlarda biyopsi yapılmalıdır. Endometriyal kavite; endometriyal hiperplazi ve karsinom açısından değerlendirilmeli, gerekirse pipelle ya da probe küretaj ile endometriyumdan örnekleme yapılmalıdır. Endometriyumdan örnek alma yöntemi 45 yaş ve üstünde AUK şikâyeti ile başvuran kadınlarda gebelik ekarte edildikten sonra ilk yapılacak işlemdir. 45 yaşın altında tekrarlayan AUK'si olan, medikal tedaviye yanıt vermeyen, PKOS ve obezitede olduğu gibi karşılanmamış östrojene maruziyet öyküsü olan kadınlarda da endometriyal örnekleme yapılması önerilmektedir.

2.1.10. Görüntüleme Yöntemleri

Son yıllarda transvajinal USG, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG, salin infüzyon sonografi (SİS), 3 boyutlu USG ve histeroskopi gibi yöntemlerle uterin kavitenin değerlendirilmesi yapılabilmektedir.

Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG)

Ultrasonografi; girişimsel bir işlem olmaması, yüksek rezolüsyonda görüntü sağlayabilmesi, farklı görüntüleme planlarında pelvis içindeki yumuşak doku yapılarını sıvılardan ayırt edebilmesi, pelvik organların boyut, yerleşim, kontur, damarlanma ve fizyolojilerinin değerlendirilebilmesi nedeniyle yararlıdır (105). Endometriyumda kavitenin değerlendirilmesinin gerekli olduğu anormal kanama durumlarında virgin olmayan hastalarda TVUSG ilk yaklaşım olarak tercih edilmelidir (106).

Düzenli adet gören kadınlarda tek başına endometriyal kalınlık varlığı, hiperplazi veya malignite göstergesi değildir. Hastanın yaşı ilerledikçe endometriyal kalınlık daha da azalır (107). Postmenopozal kanaması olan hastaların %10-15'inde neden endometriyum kanseri olup diğer nedenler endometriyal atrofi, endometriyal hiperplazi, endometriyal polip ya da miyoma uteri olarak görülmektedir (108).

Ultrasonografinin esas rolü hangi hastadan endometriyal biyopsi alınacağını ve hangi hastaya medikal tedavi veya takip önerileceğine karar verilmesidir. Postmenopozal kanamayla gelen hastalarda endometriyal kalınlaşma olmasa bile endometriyumdaki düzensizlikler, heterojenite ya da anormal kanlanma artışı endometriyal örnekleme kararı vermek için göz önünde bulundurulmalıdır (109).

Histeroskopi ve TVUSG kıyaslandığında hasta konforu TVUSG'de daha fazla olup endometriyal hiperplazi ve kanseri saptamada etkinliği yüksektir (110-112). TVUSG'nin avantajı hem miyometriyumun hem de endometriyumun birlikte değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır (113).

Sonografi, AUK'li hastaların değerlendirilmesinde ilk aşama olarak düşünülmeyle birlikte endometriyumun görülememesi, endometriyal kalınlığın artmış olması ya da homojen olmayan bir görünümün mevcut olması halinde biyopsi, SİS ya da histeroskopi yapılabilir (114). Endometriyumun net değerlendirilememesine bağlı fokal intrauterin patolojiyi saptamada SİS veya histeroskopi daha tanısal olabilir (115).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Uterin anatomiyi belirlemede, adenomiyozis ve leiomyom ayrımını yapmada ve miyomların uterin kaviteye yakınlığını saptamada güvenilir bir yöntemdir (116).

Leiomyom kuşkusu olan kadınlarda ilk görüntüleme yöntemi sonografi olmakla birlikte MRG en duyarlı görüntüleme aracıdır.

Salin İnfüzyon Sonografi (SİS)

Endometriyumdaki kavitenin steril serum fizyolojik, laktatlı ringer, %1,5'lik glisin gibi genişletici solüsyonlar ile distansiyonunu sağlayarak USG eşliğinde daha detaylı görüntülenmesini sağlamak için geliştirilmiştir (117, 118).

SİS ile lezyonun sadece endometriyal kaviteye uzanan kısmı değil miyometriyumda olan kısmı da görülebilmektedir ve hatta serozayla ilişkisi konusunda da bilgi sağlanabilmektedir (119, 120).

Tedaviye yönelik cerrahi planlaması açısından oldukça önemlidir. Gebelik veya gebelik şüphesi, pelvik enfeksiyon, açıklanamayan pelvik hassasiyet, hematometra, atrofik ya da stenotik serviks olgularında kontrendikedir. TVUSG ile karşılaştırıldığında SİS tipik olarak kavite içerisindeki kitlelerin saptanmasında endometriyal, submukozal ve intamural lezyonların ayırımında üstünlük sağlar (121, 122).

Histeroskopi

Histeroskopi servikal kanal, endometriyal kavite ve tubal ostiumların direkt görüntülenmesine olanak veren tanıyla birlikte tedavinin de sağlanabildiği bir görüntüleme yöntemidir. Histeroskopi yöntemi uterin lezyonların değerlendirilmesinde endometriyumun direkt ve büyütülmüş görüntüsünün sağlanması sebebiyle altın standart olarak kabul edilmektedir (123).

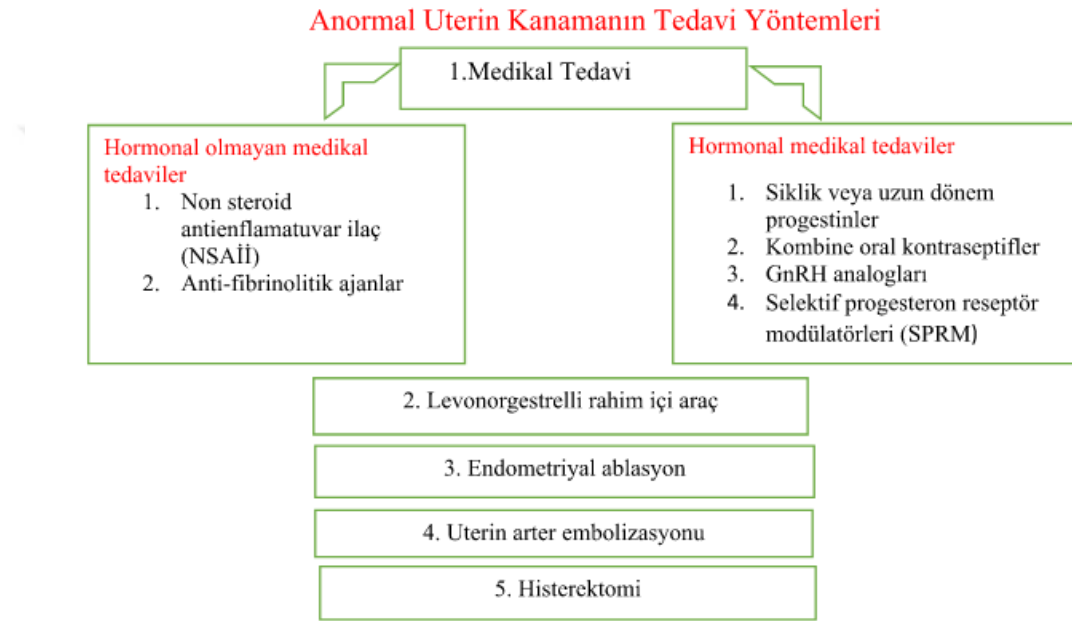
Örnek alınmasına olanak sağlaması, histeroskopinin avantajlarındandır ancak anestezi ya da analjezi gerekliliği hasta konforu açısından dezavantaj oluşturmaktadır (124). Histeroskopi girişimsel ve pahalı bir yöntem olmasının yanı sıra uterin perforasyon, genitoüriner enfeksiyon gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (125, 126).

Sonografi, anormal kanama durumunda birinci basamakta tercih edilir. Ancak adenomiyozis, endometriyal polip ya da miyoma uteri gibi fokal lezyonların değerlendirilmesinde bazen USG yetersiz kalabilmektedir. Bu gibi durumlarda SİS, MRG veya histeroskopi gibi ileri düzey görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır.

2.1.11. Tedavi

Tedavi öncesi her zaman ilk amaç doğru tanı koymak ve buna göre tedavi planlamak olmalıdır. Bunun için ilk olarak gebelik ve malignite ekarte edilmelidir.

Anormal uterin kanamalı hastaların tedavisinde ilk amaç menstrüel siklusun düzenlenmesi, kan kaybının minimum düzeyde olmasının sağlanması ve hayat kalitesinin iyileştirilmesidir. Tedavi hastanın yaşı, kontrasepsiyon istemi, kanama şiddeti ve süresine göre düzenlenir. Adölesan dönemde koagülasyon problemleri için hematoloji konsültasyonu gerekebilir. Obezitenin kronik östrojen maruziyeti sebebiyle anovülasyona neden olabileceği akılda tutulmalı ve hastaya böyle bir durum varlığında yaşam tarzı değişikliğinin (diyet, egzersiz) önemi anlatılmalıdır. Anormal uterin kanamada tedavi yöntemleri Şekil 2.7’de özetlenmiştir (127).



Şekil 2.7. Anormal Uterin Kanamanın Tedavi Yöntemleri

Medikal Tedavi

Anormal uterin kanamanın medikal tedavisi hormonal ve hormonal olmayan tedaviler olarak ikiye ayrılabilir. Hormonal olmayan yöntemler anti-fibrinolitikler ve non-steroid antienflamatuvar ilaçları içerir ki bunlar menstrüel kanamayı %50’ye kadar azaltabilir (48, 50).

Akut kanamada yönetim: Kombine oral kontraseptif, medroksiprogesteron asetat (MPA) ve traneksamik asit (TXA) akut hemorajide kullanılan ajanlardır. Anovülatuvar kanamalar akut müdahale gerektirecek kadar aktif kanayabilir. Yüksek doz östrojene alternatif tedavi ise MPA (10 mg) veya noretindron asetatıdır (NETA, 5-10 mg). Başka bir tedavi seçeneği de TXA’dır (128-132).

Kronik kanamada yönetim: Kronik kanamaların en sık sebebi ovülasyon bozukluklarıdır. Tedavide hedef, anovülasyonu tedavi etmektir. Anovülasyon tedavi edilemiyorsa fizyolojik siklusu taklit etmek amacıyla progesteron tedavisi verilebilir. Kontrasepsiyon tercihi olanlara ise kombine OKS, depo medroksiprogesteron asetat (DMPA), levonorgestrelli rahim içi araç ya da levonorgestrelli cilt altı implant verilebilir (133-136)

Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye yanıt vermeyen anormal uterin kanama varlığında cerrahi tedavi her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Konservatif cerrahide full küretaj, dilatasyon ve küretaj, loop (137-139), endometriyal ablasyon (140, 141) ve uterin arter embolizasyonu (142-144) yöntemlerine başvurulabilir. Altta yatan herhangi bir patoloji yokluğunda cerrahi tedavi ya endometriyal destrüksiyon ya da histerektomi (145) şeklinde olmaktadır. Endometriyal ablasyon, endometriyumun ya cerrahi rezeksiyon (birinci kuşak histeroskopik teknikler) ile çıkarılarak ya da tam kat nekroz oluşturmak için kontrollü enerji uygulaması (ikinci kuşak teknikler, örneğin sıcak, soğuk, mikrodalga) ile yapılmaktadır. Radikal cerrahide ise histerektomi yapılır (146). Miyomektomi, uterus fibroidlerinin çıkarılması ve uterusu yeniden onararak yapılan fertilite koruyucu cerrahi bir işlemdir. Bununla birlikte miyomektomi ameliyatı; majör kanama, histerektomi riski, postoperatif uzamış hospitalizasyon süresi, postoperatif adezyon oluşumu ve fibroidlerin tekrarı gibi riskleri de barındırmaktadır. Histerektomi, fertilesini tamamlamış hastalar için uygulanan cerrahi yöntemdir (147- 151). Her ne kadar histerektomi major olarak fibroidli hastalar için uygulanan bir ameliyat yöntemi olsa da tedaviye dirençli AUK'lı hastalar için de başarılı şekilde uygulanmaktadır (152, 153).

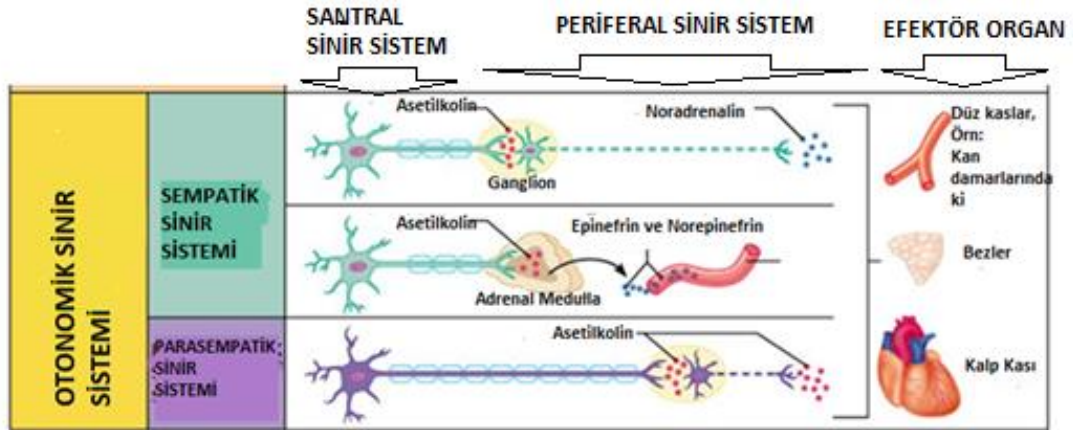
2.2. Otonom Sinir Sistemi

Periferik sinir sistemi; somatik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi şeklinde iki ayrı başlık altında değerlendirilmektedir. Somatik sinir sistemi iskelet kasını kontrol eder ve yürüme, koşma gibi vücut hareketlerinin istemli kontrolünü sağlar. Viseral veya vejetatif sinir sistemi şeklinde de adlandırılan OSS; kalp hızı, kan basıncı, solunum, sindirim sistemi salgı bezleri ve mesane fonksiyonları, cinsel uyarılma gibi istemsiz fizyolojik süreçleri düzenleyen periferik sinir sistemi bileşenidir. OSS iskelet kasları dışında vücudun tüm bölümlerinin sinirsel kontrolünü sağlar (154, 155).

Otonom sinir sistemi, dışsal ve içsel uyaranlar tarafından oluşturulan dengesizlikler karşısında tüm vücutta hücrelerin, dokuların ve organların fizyolojik bütünlüğünün korunmasını (homeostaz) sağlama görevini üstlenir. Sıklıkla "savaş ya da kaç" ile "dinlen ve sindir" işlevlerini kontrol eden OSS, sempatik ve parasempatik sistemin birbirine zıt ve dengeli bir şekilde çalışmasını sağlayan karmaşık bir bağlantı ağına sahiptir (156, 157).

Otonom sinir sistemi, spinal ve kraniyal sinirler (KS) aracılığıyla duyuşal girdi sağlayan aferent ve motor çıktı sağlayan eferent yollar ile merkezi sinir sistemine (MSS) girer ve çıkar. Parasempatik ve sempatik sinir sisteminin motor yolları pregangliyonik ve postgangliyonik olarak adlandırılan iki nöron serisinden oluşur. Bu iki nöronu birleştiren kavşak ise otonomik gangliyondur (158-160). Pregangliyonik nöronun hücre gövdesi MSS'dedir, aksonu ise gangliya girer ve burada postgangliyonik nöronun dendritleriyle sinaps oluşturur, daha sonra postgangliyonik nöronun aksonu gangliyondan çıkarak hedef organa doğru yol alır (161-166).

Otonom sinir sistemindeki sempatik ve parasempatik yollar ile nörotransmitterlerin şematik gösterimi Şekil 2.8'de özetlenmiştir.



Şekil 2.8. Otonom Sinir Sistemindeki Sempatik ve Parasempatik Yollar ile Nörotransmitterlerin Şematik Gösterimi

2.2.1. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sistemi, OSS'nin bireylerin tehlikeye, tehditlere ve strese yanıt vermesine izin verme şeklinde tanımlanıp basitleştirilmiştir. Ancak acil olmayan durumlarda dinlenme koşullarında da eferent organları da kontrol eder. Arteriyollerin

tonusu sempatik sinir aktivitesinin bu bazal seviyesiyle korunur. Sempatik sinir sistemi normal solunum döngüsü sırasında aktiftir (167). Sempatik sisteme ait pregangliyonik nöronlar spinal kordun torakolomber bölgedeki hücre gövdelerinden (T1-L2) kaynaklanır ve omuriliği T1-L2 segmentleri arasından çıkan spinal sinirlerin beraberinde terk etmektedirler (168-170).

2.2.2. Parasempatik Sinir Sistemi

Parasempatik sinir sistemi genellikle anabolik aktivite, enerjinin depolanması, sindirim ve vücuttan atıkların atılması ile özelleşmiş "dinlen ve sindir" sistemi olarak tanımlanmaktadır. Sempatik sinir sistemine atfedilen “savaş ve kaç” sempatik sinir sistemini tanımlama konusunda yetersiz olduğu gibi, dinlenme ve sindirim de parasempatik sinir sisteminin rolünü tam olarak ifade etmez (171).

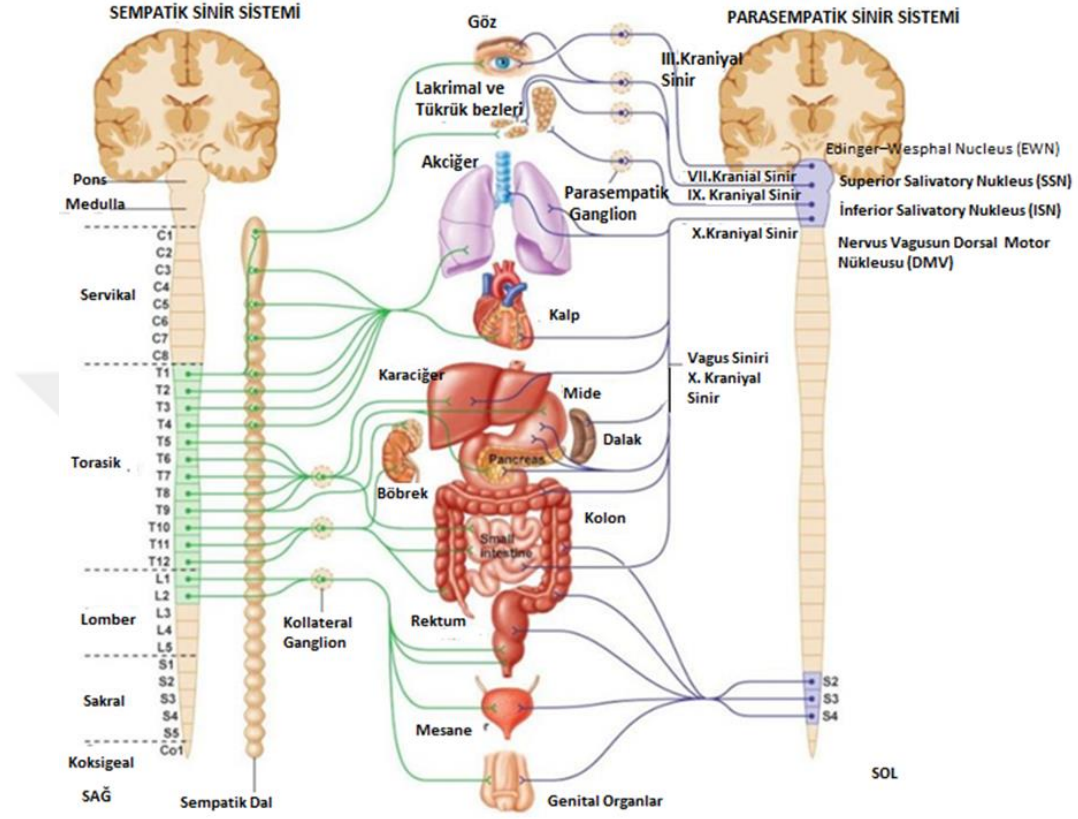
Parasempatik sinir sisteminin pregangliyonik nöronları, santral sinir sistemini beyin sapından; 3, 7, 9 ve 10. kraniyal sinirler ve 2., 3. ve 4. sakral sinirler içinde taşınmaktadır. Parasempatik sinir liflerinin neredeyse %75'i vagus sinirinde yer almaktadır (10. KS) (172).

Vagus Siniri; 10. KS olup parasempatik sistemin fonksiyonel yapısının %75 ini oluşturur, torasik ve abdominal iç organların büyük çoğunluğu vagus sinir aracılığıyla parasempatik inervasyon sağlanmaktadır. Vagus sinirinin medulla oblongata'da dört hücre gövdesi bulunmaktadır. Ayrıca vagus siniri, karotis sinüsün baroreseptörlerinden ve aortik arkten medullaya duysal bilgiyi iletir (173, 174).

Vagus sinirinin çeşitli yollarla kalpte gevşeme sağladığı bilinmektedir. Atriyumda ve daha az olmak üzere ventrikülde kasılmayı azaltır. Atrioventriküler nodda iletim hızını azaltır. Parasempatik sinir sisteminin diğer temel işlevi sindirim merkezleridir. Peristaltik ve sekretuar aktivitenin artmasına neden olur. Vagus sinirinin ayrıca solunum sisteminin öğeleri üzerinde de önemli bir etkisi bulunmaktadır. Parasempatik sinirler ekspirasyon sırasında aktifleşir. Akciğer havayollarındaki kollapsı önlemek için hava yollarını daraltır ve sertleştirir.

Merkezi sinir sisteminde nöronal tip, postgangliyonik nöronlarda ve adrenal medullada gangliyonik tip, iskelet kasında ise kas tipi olmak üzere üç çeşit nikotinik reseptör mevcuttur. Beş alt tipi bulunan muskarinik reseptörlerin stimülasyonu, inhibitör veya eksitator özellik gösterebilir. Örneğin miyokart inhibisyonu yapıp kalp hızını azaltabilirken, hava yolu düz kaslarını eksite edip bronkokonstriksiyona neden

olabilmektedir. M1 beyin korteksi ve striatumda yer alırken, M2 kalpte ve serebellumda, M3 ekzokrin salgı bezlerinde ve düz kaslarda, M4 striatumda ve M5 ise substansiya nigra da yer almaktadır (175, 176). Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin anatomik şeması Şekil 2.9’da özetlenmiştir.



Şekil 2.9. Sempatik ve Parasempatik Sinir Sisteminin Anatomik Şeması (155).

2.2.3. Otonom Sinir Sisteminin Kalp Üzerindeki Etkisi

Kalbin kendine has uyarı ve ileti sistemi vardır, ancak kanı pompalama gücü ve etkinliği OSS'nin sempatik-parasempatik ögelerinin organize bir şekilde çalışması ile gerçekleşmektedir. Sempatik sisteme ait nöronlar ilk planda kalbin ventrikül kası olmak üzere kalbin neredeyse bütün bölgelerine inervasyon sağlarken, parasempatik nöronlar ise sinoatriyal (SA) ve atriyoventriküler (AV) düğümlerin uyarılmasını sağlamakta ve çok daha az düzeyde ventrikül kasında dağılmaktadır (177).

Parasempatik nöronlar atriyum ve ventrikül kasında az da olsa dağılım göstermektedir. Çoğunlukla sempatik sistemin kalp üzerinde hızlandırıcı etkisi bulunurken parasempatik uyarılar ise yavaşlatıcı bir etki oluşturmaktadır. Güçlü bir sempatik uyarı, genç erişkin bir kişide dakikada 70 atım olan normal kalp hızını, 180-

200 hatta ender olarak 250 atıma kadar çıkarabilir. Parasempatik uyarılar ise, kalp atışını birkaç saniye kadar durdurabilmektedir, ama devamında kalp çoğunlukla ‘kaçar’ ve parasempatik uyarı sürdükçe 20-40 atım/dakika hızında atımını devam ettirmektedir. Güçlü düzeydeki parasempatik uyarılar kalbin kasılma kuvvetinde %20-30 oranında düşüşe neden olabilir (177, 178).

Parasempatik sinirler MSS’den çıkan 9. kranial sinirden ayrılarak, kalbin yakınında yer alan vagal düğüm üstünden ilk planda sinüs ve AV düğümüne, daha az olarak da her iki atriyum ve ventrikül kasına dağılım göstermektedir (179). Parasempatik sinirlerin nörotransmitteri olan ACh, muskarinik reseptörler üzerinden hücre membranında yer alan potasyum kanal geçirgenliğinde artış oluşturarak, sinüs düğümünden çıkan uyarıların hızını düşürmektedir. Genelde dinlenme, istirahat ve uyku durumunda parasempatik sistem baskın hale gelmektedir ve kalp döngüsünde meydana gelen değişimler büyük oranda vagal uyarının etkisi ile gerçekleşmektedir.

Kalp üzerine sempatik ve parasempatik sistem devamlı bir etkileşim içinde etki gösterir. Bu etkileşim, kalbin sabit hızda ve sürekli aynı ritimde çalışmamasının ve atımlarda görülen küçük farklılıklar veya değişikliklerin nedenidir. Kalp hızı değişkenliği olarak da adlandırılan bu durum SA düğüm üzerinde etkisini gösteren sempatik ve parasempatik bölümlerin kendi aralarındaki otonomik dengeyi göstermektedir (180-184).

Sağlıklı bir kişide, kalp atış hızı değişkenliğinin en önemli belirleyicileri, kan basıncı ve solunumdur. Nabız dalgası, bir dizi büyük arterin duvarlarındaki gerilme reseptörlerine bağlanan baroreseptif iletili sinirler yoluyla gelen bir aktivite patlamasına neden olur. Bu, kalp atış hızını düşürmek için efferent kardiyak vagal liflerde anında tepki verir (185).

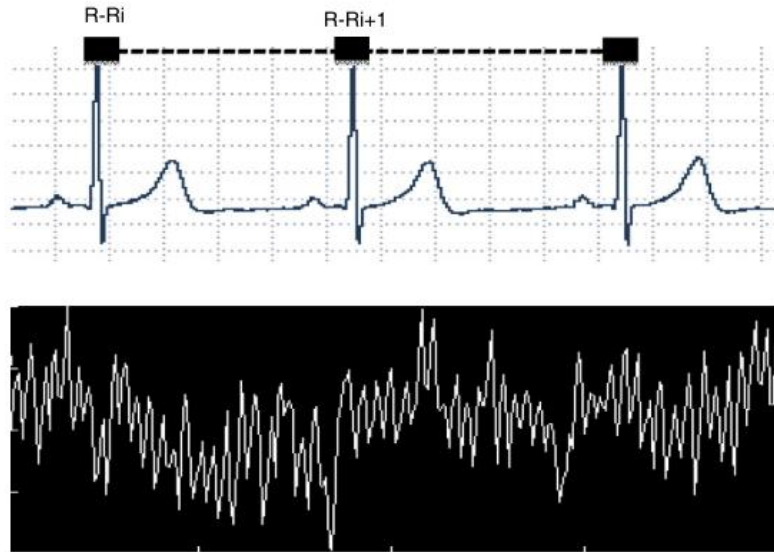
2.2.4. Otonom Sinir Sistemi Aktivitesinin Ölçümü

Otonom sinir sistemini değerlendirmek için birtakım testler bulunmaktadır. Parasempatik sistem için; KHD, R-R aralık değişkenliği, valsalva testi kullanılır. Sempatik sisteme yönelik yapılan testlerden bir kısmı ise kantitatif sudomotor akson refleksi testi (KSART), termoregülatuar ter testi (TTT), istirahat anında ter çıkışı, teletermografi ve infraruj termometre, sempatik deri yanıtı ve pupil işlevlerinin değerlendirilmesidir (156).

2.2.5. Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği ölçümü, hem fizyolojik hem de patolojik olaylarda sempato-vagal dengeye yönelik bilgi verebilen güvenilir ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Normal çalışan bir kalpte atım hızının sinüs düğümünden çıkan ritmik elektriksel uyarılar aracılığıyla belirlenir. Vücudun gereksinimleri göz önünde bulundurularak kalp atımı kendi içinde bulunan intrinsik bir sinirsel kontrol mekanizması ile birlikte sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla da kontrol edilmektedir. Bundan dolayı kalp, sağlıklı kişilerde aynı hızda ve sürekli olarak aynı ritimde çalışmamaktadır. Kalp atışları arasındaki sürenin devamlı olarak değişim göstermesi, olması gereken bir durumdur ve bu olay KHD olarak adlandırılmaktadır (186-188).

KHD, kardiyak sinüs düğümündeki OSS modülasyonunu analiz edebilmek için başvurulan girişimsel olmayan bir yoldur, EKG'deki ardışık RR aralıkları ($R-R_i$) arasındaki değişimi açıklar (Şekil 2.10) (189).



Şekil 2.10. EKG; $R-R_i$ aralıkları milisaniye cinsinden ve altta toplanan bir $R-R_i$ zaman serisinden oluşturulmuş bir takogram görüntüsü

Günümüzde KHD ile ilgili mekanizmaları, KHD kullanımının klinik faydasını ve bir sağlık bozukluğunu işaret edebilecek değişiklikleri anlamaya karşı artan bir ilgi vardır. Vücudun değişen ihtiyaçlarına göre kalp atımı değişmektedir. Bu durum; hem kendine özgü intrinsik bir sinirsel kontroldür, hem de sempatik ve parasempatik sinirler (sempatovagal sistem) tarafından denetlenmektedir (190-192).

Sağlıklı bireyde OSS düzenli çalışıyorsa yüksek KHD değerleri beklenir. Düşük veya azalan KHD ise genellikle OSS'deki problemi gösterir. Düşük ve azalan KHD yaşlılarda atriyal fibrilasyona ve herhangi başka bir sağlık bozukluğuna işaret edebilir. Bununla birlikte iletim bozuklukları ve atriyal fibrilasyon gibi yüksek KHD oluşturan kardiyak anomaliler de özellikle yaşlılarda olabilir. Bu durum mortalite riski ile güçlü ilişkilidir, bu nedenle EKG ve klinik değerlendirmeler birlikte gözden geçirilmelidir (189, 193).

Fiziksel ve mental gerginlik, egzersiz, solunum ve metabolik değişiklikler sonucunda kalp hızında otonomik tonusla bağlantılı olarak değişimler meydana gelmektedir. Sağlıklı kişilerde KHD belli sirkadiyen bir ritimde gerçekleşmektedir. Bu değişim geceleri artış gösterirken, gün içinde azalma göstermektedir. KHD'de meydana gelen düşüş, parasempatik tonusun azalıp sempatik aktivitenin ise yükseldiğini göstermektedir. Klinik araştırmalar kronik yorgunluk, psikiyatrik hastalıklar, anksiyete, depresyon, fibromiyalji sendromu, zor ve stresli çalışma koşulları olan bireylerde KHD'nin azaldığını göstermektedir (194-196). Özetle; sağlıklı bir insanda yüksek KHD adaptasyon yeteneğinin bir ölçütü iken düşük KHD, organizmanın stres anında yeterli cevabı veremediğinin bir bulgusu olabilir (197-199).

KHD, maliyeti düşük ve nispeten kolay uygulanır olması sebebiyle giderek artan bir popülerliğe sahiptir. Özellikle sempatik-parasempatik denge hakkında bir fikir oluşmasını sağlayan KHD, kardiyak otonom tonusun ve kardiyo-respiratuvar sistem hastalık risklerinin bir göstergesi olarak tanı ve takip amaçlı da kullanılmaktadır. Miyokart enfarktüsü geçirmiş hastalarda azalmış ya da anormal KHD bulunan hastaların birkaç yıl içinde ölüm riskinde artış olduğu belirlenmiştir (200, 201).

2.2.5.1. Kalp Hızı Değişkenliğini Etkileyen Faktörler

- Bireysel faktörler; yaş, cinsiyet, etnik köken, sedenter yaşam- fiziksel aktivite, genel sağlık durumu, vücut kompozisyonu, obezite, alkol kullanımı, sigara kullanımı, yasa dışı uyuşturucu ve kronik hastalık nedeniyle düzenli ilaç kullanımı,
- Fizyolojik koşullar; sirkadiyen ritim, uyku döngüsü, bazal vücut sıcaklığı, metabolizma,
- Çevre; gürültü, sıcaklık, nem,

- Durum-ortam bağımlı faktörler; kayıt yöntemi, örnekleme sıklığı, kayıt süresi uzunluğu, artefaktlar,
- Vücut pozisyonunun etkileri; solunum mekaniği, hareket, son fiziksel aktivite,
- Duygu-biliş etkileşimleri,
- Psikososyal stres,
- Kardiyovasküler hastalıkların da bulunduğu kronik hastalıklar.

KHD'yi etkileyen faktörlerin fazlalığı göz önünde bulundurularak ölçüm yapılmadan önce bireyin anamnezinin doğru bir şekilde alınması önerilir. Klinik veriler, varsa ek hastalık ve süresi, varsa kullandığı ilaçların süresi ve dozları, önceki laboratuvar testleri, EKG, ergometrik testler veya ergospirometri, ekokardiyogram ve holter bulguları kaydedilmelidir (189).

2.2.5.2. Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçümü

1996 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından KHD ölçümü, kriterlerin belirlenmesi ve bunlar için standartların koyulması için bir KHD kılavuzu yayınlanmıştır (202).

KHD saptanmasında ilk yapılması gereken şey EKG kaydında ardışık normal QRS komplekslerinin belirlenmesidir. EKG çıktılarında R dalgaları rahatlıkla görülebildiğinden KHD değerlendirilmesi yapılırken R dalgaları kullanılmakta ve R-R arası süre milisaniye olarak kaydedilmektedir. EKG çekimleri kısa süreli (1-2 dakika veya 5 dakika) ve uzun süreli (24 saat) olarak yapılabilir. Kısa süreli çekimlerde 5 dakikalık kayıtlar alınması tavsiye edilmektedir. KHD'yi saptayan yazılım programları R dalgalarını, sinüs atımlarından ve sinüs dışı atımlardan ayırt edebilecek şekilde tasarlanmıştır (203).

Birbiri ardına gelen normal (N) (sinüs ritmi) R dalgalarının arasında geçen süre yazılım tarafından analiz edilir ve NN aralığı olarak adlandırılır. R-R intervallerini saptamak için birçok yöntem kullanılmıştır. EKG çekimleri yapıldıktan sonra bilgisayar programları ve istatistiksel yöntemler kullanılarak KHD parametrelerinin hesaplanması gerçekleştirilmektedir. Tek bir yöntem kullanılarak yapılan ölçüm KHD'yi tanımlamada yeterli olmamaktadır. Farklı yöntemleri birlikte kullanarak birbirini tamamlayan veriler elde edilmesi daha güvenli ölçüm yapılması için yararlı olmaktadır. KHD ölçümü yapılırken çoğunlukla holter EKG monitorizasyonu yardımıyla ulaşılan kayıtlar

kullanılmaktadır. Holterdeki veri işlem programında kaydedilen vuru dosyasında yer alan NN R intervalleri bilgisayarla KHD ölçümünde referans alınır. Son dönemde geliştirilen programlarda EKG yerine parmaktan kaydedilen nabız sinyalleri kullanılarak da KHD ölçümü gerçekleştirilebilmektedir. Elde edilen kayıtların geçerliliği için kalp hızı üzerinde etkisi bulunan faktörlerin kayıt esnasında sabit olması gerekmektedir.

KHD farklı analitik yaklaşımlar aracılığıyla saptanabilmektedir fakat bu yaklaşımlar içerisinde en çok kullanılanları zaman bağımlı ve frekans bağımlı ölçüm yöntemleridir (204, 205).

2.2.5.2.1. Zaman Bağımlı Yöntemler: En kolay analiz metodu zaman bağımlı ölçüm yöntemidir. EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki her QRS kompleksi arasındaki sürenin analizi temel alınarak yapılmaktadır. Sinoatriyal nod kaynaklı ardışık iki normal vuru arasındaki intervaller (NN intervali) değerlendirilmektedir. Zaman bağımlı ölçüm analiz yöntemi ile kalp ritminde gerçekleşen değişim miktarı saptanmaktadır.

2.2.5.2.1.1. İstatistiksel yöntemler: Bu amaçla birçok indeks geliştirilmiştir. NN intervalinden direkt olarak hesaplaması yapılabilenler (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) kaba ve basit ölçüm parametreleridir. Bu ölçümler günün saatine göre farklılık gösterirken (diüurnal ritimden etkilenir) solunuma bağlı kısa süreli değişikliklerden daha az oranda etkilenmektedir. Bu ölçümler kullanılarak solunum, tilt ve valsalva manevrasına ikincil meydana gelen KHD de izlenebilir.

Uzun süreli (24 saat süreli kayıtlar) EKG kayıtlarındaki R-R aralıklarından daha kompleks zaman bağımlı istatistiksel ölçümler elde edilebilmektedir.

Bu yöntemlerin kullanılabilmesi iki şekilde gerçekleşmektedir;

1. R-R aralıkları arasındaki farklardan elde edilenler
2. R-R aralıklarının direkt ölçümlerinden elde edilenler

NN intervallerinin farklılıklarından hesaplanan parametreler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olmakla birlikte kalp hızındaki yüksek frekanstaki varyasyonları gösterebilmektedir. Bu parametreler kalp hızında meydana gelen gece gündüz farklılıklarından, solunumdan ve başka etkenler nedeniyle oluşan değişimden

etkilenmez. Bu parametreler özellikle vagal uyarı ile kontrol edilen otonom tonustaki değişiklikleri göstermektedir (206, 207).

RMSSD: EKG kaydındaki (24 saat ya da 5 dakikalık) normal kalp atımları (N-N aralıkları) arasında olan farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü alınarak elde edilmektedir. Bu indeks HF ile bağlantılı olup milisaniye olarak ifade edilir (208).

SDNN Index: Kısa süreli (5 dakika) veya uzun süreli (24 saat) EKG kaydında her 5 dakikalık kısımlar içinde yer alan bütün NN aralıklarının standart sapmasının ortalamasını ifade etmektedir.

SDNN: Belirli bir süre içinde kaydedilen EKG’de ardışık normal R-R aralıklarının (N-N) standart sapmasını göstermekte ve milisaniye olarak ifade edilmektedir. SDNN, KHD üzerinde etkisi olan bütün unsurları göstermektedir (204). Bundan dolayı bu parametre OSS etkinliğinin genel ölçümünü ifade etmektedir. Bu değerin yüksek olması, kişinin sağlıklı olduğunu gösterir. Sağlıklı bireylerde KHD daha düzensiz olmaktadır (209). Örnek olarak ortalama SDNN değeri 50-100 ms arasında olan hastaların, 0-50 ms olanlara kıyasla %400 oranında daha fazla hayatta kalma ihtimali olduğu bulunmuştur (210). Yaşa göre SDNN referans değerleri Tablo 2.10’da belirtilmiştir.

2.2.5.2.1.2. Geometrik Yöntemler: Bu yöntemler içinde en çok tercih edilen indeksler; KHD triangular indeks (TAI) ve triangular interpolation of NN interval histogram (TINN)’dir. Geometrik yöntemler arasında ayrıca varyans katsayısı (SDNN/NN intervali) ve KHD indeksi (NN intervali sayısı/mod uzunluğundaki NN intervali sayısı) gibi parametreler sayılabilir (206,207). Toplam NN aralık sayısının histogram yüksekliğine bölünmesi ile TAI elde edilmektedir. Bu ölçütler KHD hakkında kritik veriler elde edilmesini sağlamaktadır, fakat bunun teknik açıdan zorlukları bulunmaktadır. En büyük dezavantajı ise geometrik desen oluşturabilmek için NN aralıklarının yeterli sayıda elde edilmesinin gerekmesidir. Bu durum geometrik parametreler elde etmede kısa süreli kayıtların yetersiz kalmasına neden olmakta, bu indeksleri elde edebilmek için 20 dakikalık kayıtlar alınması gerekmekte, bu nedenle de pek kullanılmamaktadır (202). Yaşa göre SDNN referans değerleri Tablo 2.4’te özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Yaşa göre SDNN Referans Değerleri

YAŞ	ORTALAMA	SDNN
	SDNN	REFERANS DEĞER
10-19	55	50 ve üzeri: Yüksek derecede normal, Otonom sinir
20-29	47	sisteminin kontrol edici işlevini ve stres karşısında başa
30-39	41	çıkma yeteneği iyi
40-49	37	↓20: Çok düşük, kronik stresle tetiklenen hastalıklar meydana gelebilir
		↑40: Yüksek derecede normal
50-59	32	20-30: Orta derecede normal
60-69	27	15-20: Düşük
		↓15: Çok düşük

SDANN: Uzun süreli EKG kaydındaki her 5 dakikalık periyotta ortalama N-N aralıklarının (ortalama kalp hızı) standart sapmasını ifade etmektedir. SDNN ölçümü ile benzerlik göstermektedir ve milisaniye şeklinde ifade edilir. SDNN ile bağlantısı bulunmasına rağmen tercih edilmeyen bir ölçümdür.

pNN50: 24 saat ya da 5 dakika süre boyunca kayıt altına alınan EKG’de ardışık kalp atımları arasında 50 milisaniyeden daha fazla fark bulunan değerlerin sayısının yüzde olarak ifade edilmesidir. Bu parametre, HF power ve RMSSD ile bağlantılıdır.

HR Max-HR Min: Bu ölçümler solunumda maksimum ve minimum ortalama kalp hızı arasındaki farklılığı göstermektedir. Tempolu nefes alma protokollerinde tercih edilmektedir.

SDNN, yavaş kalp atış hızı dalgalanmalarını yansıtır; bu nedenle genel otonomik modülasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. SDNN, kalp hızı değişkenliğinin önemli bir ölçütüdür, kalp hızı değişkenliğini etkileyen tüm parametreleri gösterir. OSS aktivitesinin genel ölçümünü yansıtmaktadır. SDNN değerinin yüksek olması otonom sinir sistemi sağlığının iyi olması ile ilişkilendirilmiştir. Gerek SDNN ve gerekse RMSSD, sempatik etkiyle karşılaştırıldığında vagal etkinin de belirgin bir şekilde aktif olarak görev yaptığının bir göstergesidir. RMSSD’nin yüksek olması sağlık açısından önemlidir. Toplam güç (TP), OSS aktivitesini göstermektedir. TP’nin yüksek olması da kalp hızı değişkenliğinin yüksek olması anlamına gelmektedir. LF/HF oranı OSS’nin

sempatik ve parasempatik lifleri arasındaki ilişkiyi gösteren sempato-vagal dengenin ölçümünü yansıtır. LF/HF artarsa, bunlar da sempatik aktivitenin artışının göstergeleri olarak kabul edilmektedirler. LF değeri, özellikle de LF norm, sempatik aktiviteyi yansıtırken; HF değeri parasempatik aktiviteyi yansıtmaktadır. Bu nedenle, HF değerinin düşük olması anksiyete, stres ve yorgunlukla ilişkilendirilmiştir.

Bu ölçütler total elektrokardiyografik kayıtlar kullanılarak hesaplanmaktadır. Özetle EKG kayıtlarında (24 saat veya 5 dakika) zaman bağımlı istatistiksel değişkenlere ulaşılır. KHD'nin zaman bağımlı göstergeleri Tablo 2.5' te sunulmuştur.

Tablo 2.5. Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri

PARAMETRE	BİRİM	PARAMETRENİN TANIMI
SDNN	ms	Tüm NN aralıklarının standart sapması
SDAN	ms	24 saatlik kayıttaki 5'er dakikalık periyotlara ayırarak hesaplanan ortalama N-N aralıklarının standart sapması
SDNN İndeksi	ms	Her 5 dakikalık periyotlara ait N-N aralıklarının standart sapmasının ortalaması alınarak elde edilir
HR		Kalp hızı
HR Max-HR Min		Maksimum ve Minimum kalp hızları
RMSSDs	ms	24 saatlik kayıt süresince normal N-N aralıkları arasındaki farklarının karelerinin toplamının ortalamasının karekökü
pNN50	%	Ardışık N-N aralıkları arasında 50 milisaniyeden fazla fark bulunanların yüzdesini göstermektedir
TAI		Toplam N-N aralık sayısının histogram yüksekliğine bölünmesi ile elde edilmektedir

2.2.5.2.2. Frekans Bağımlı Yöntemler: Frekans bağımlı ölçümler için 1996'da yayınlanmış olan KHD kılavuzu referans alınarak belirlenen kriterlere göre 5 dakikalık çekimlerden ölçüm yapılmalıdır. Bu metot kullanılarak kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılmaktadır. Güç spektrumu (*Power Spectral Density* (PSD)- güç spektrum yoğunluğu) kalp hızı sinyalini bileşenlerine ayırarak bileşenleri güç tanımlanan relatif yoğunluklar şeklinde ölçütlere ayırmaktadır. PSD parametrik ve nonparametrik olmak üzere iki başlık altında değerlendirilir. Parametrik yöntem içinde

otoregresif, nonparametrik yöntemde fast fourier transformasyon (FFT) yer almaktadır. FFT yöntemi daha çok tercih edilmektedir. Bu durum temelde işlem hızının yüksek olması ve kolay şekilde uygulanabilir olmasından kaynaklanmaktadır (211).

Sinyalleri spektral olarak analiz etmenin olumlu tarafı, yaygınlığa özgü titreşimleri araştırma imkanı sunmasıdır. Bu yöntem kullanılarak ayrı frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından yararlanılarak kalp hızında meydana gelen bütün değişikliklerle ilgili bilgi edinilmektedir. Frekans bağımlı değişkenlerin analizi KHD parametrelerinin üç ayrı frekans aralığında meydana gelmesine bağlı olarak yapılmaktadır:

1. Çok düşük frekans (VLF) (<0,04 Hz'deki spektral bileşen),
2. Düşük frekans (LF) (0,04-0,15 Hz arasındaki spektral bileşen),
3. Yüksek frekans (HF) (0,16-0,40 Hz arasındaki spektral bileşen).

KHD frekans bağımlı parametreler ve frekans aralıkları Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

Tablo 2.6. KHD frekans bağımlı parametreler ve frekans aralıkları

EKG Kaydı ile elde edilmiş (5 dk) Değişkenler	Frekans Aralığı	Birim	Değişkenler
LF	0,04-0,15 Hz	ms ²	Low Frequency(Düşük Frekans)
HF	0,16-0,40 Hz	ms ²	High Frequency(Yüksek Frekans)
VLF	<0,04 Hz	ms ²	Very Low Frequency (Çok Düşük Frekans)
LF/HF			Low Frequency/ High Frequency Düşük Frekans/Yüksek Frekans
TP	<0.4Hz	ms ²	Total Power(Toplam Güç) Tüm NN aralıklarının varyansı (LF, HF, VLF, ULF'nin toplamı)
HF n.u		n.u	High Frequency Normalized Unit Normalize edilmiş Yüksek Frekans
LF n.u		n.u	Low Frequency Normalized Unit Normalize edilmiş Düşük Frekans Ünite

Düşük Frekans (Low Frequency): LF 0,04 ile 0,15 Hz frekans aralığında yer almakta olup sempatik aktiviteyi yansıtan frekans bağımlı parametredir. Parasempatik aktiviteyi de yansıtabileceği tahmin edilmektedir (212). Derin nefes alışverişi durumunda ve dakikadaki solunum hızı 7'nin altına indiğinde parasempatik aktivite göstergesidir (213, 214).

Çok Düşük Frekans (Very Low Frequency): VLF değeri sempatik aktiviteyi yansıtan 0,003 ve 0,04 Hz frekans aralığındaki frekans bağımlı parametredir (215-220).

Yüksek Frekans (High Frequency): Parasempatik aktiviteyi yansıtan bu parametre nefes alıp verme ile değişen kalp hızını gösterir. Frekans aralığı 0,16 ve 0,4 Hz'dir. Parasempatik aktivitenin düşmesinin yorgunluk, stres ve anksiyeteye maruz kalan bireylerde birtakım kardiyak problemlerle bağlantısı olduğu görülmüştür (204).

Toplam Güç (Total Power): Kısa süreli (5 dakika) EKG çekiminden elde edilen toplam güç (TP), OSS etkinliğini yansıtmaktadır. Uzun süreli (24 saat) EKG çekiminden ulaşılan TP, OSS aktivitesini göstermesinin yanı sıra ayrıca hormonal etkileri de yansıtabilmektedir. Birtakım hastalıklar ve stresin TP'nin düşük saptanması ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür (202).

Ultra Düşük Frekans (Ultra-LowFrequency): 0,003 Hz'nin altındaki frekans bandındadır. Uzun kayıtların (en az >10 dakika) güvenilir bir şekilde ölçülmesini sağlar. ULF, kalp hızındaki varyasyonu yansıtan fakat fizyolojik önemi hala tam olarak açıklanamayan bir parametredir (221).

LF/HF Oranı: Hesaplanan LF değerinin HF değerine oranlanmasıyla elde edilen bu ölçüt, OSS'nin sempatik ve parasempatik lifleri arasında olan bağlantıyı ifade eden sempato-vagal dengeyi yansıtmaktadır (173). LF/HF oranının düşüşü sempatik aktivitenin gerileyip parasempatik aktivitenin artışı gösterirken, LF/HF oranındaki artış ise sempatik aktivitenin artıp parasempatik aktivitedeki düşüşü yansıtmaktadır (222). Gün içinde kortizol hormonu düzeyinin en yüksek saptandığı dönem ile LF/HF oranının en fazla olduğu saat dilimi aynı zamana denk gelmektedir (223).

Normalize Ünite HF-Normalize Ünite LF: LF ve HF ölçütleri normalize edilen birimler halinde hesaplanmakta olan indekslerdir. Bu normalize hale getirilmiş değerler LF ya da HF'nin TP-VLF'ye oranıyla elde edilmektedir. Bu sayede LF ve HF üzerindeki TP'nin etkisi en aza indirilmiş olmaktadır. Normalize edilmiş HF (HF n.u.),

kalpteki parasempatik sinir sistemi etkisi hakkında bilgi vermekte iken normalize LF (LF n.u.) ise kalbin sempatik sinir sistemi aktivitesini yansıtmaktadır (224).

2.2.5.2.3. Zaman Bağımlı ve Frekans Bağımlı Parametreler arasındaki İlişkiler:

Zaman bağımlı ve frekans bağımlı parametreler arasındaki birbirine benzerlik gösteren yani aynı aktivite hakkında fikir veren (sempatik veya parasempatik) ilişkiler Tablo 2.7’de sunulmuştur.

Tablo 2.7. Zaman ve frekans bağımlı parametreler arasındaki ilişkiler

Zaman Bağımlı Parametreler	İlişkili Olduğu Frekans Bağımlı Parametreler
SDNN	Total power
HRV triangular index	Total power
TINN	Total power
SDANN	ULF
SDNN index	5 Dk. total power ortalaması
RMSSD	HF
pNN50	HF

2.2.6. Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Normal Aralıkları

KHD parametrelerinde yapılan çalışmalar neticesinde belirlenen değerler tabloda verilmiştir. Ancak standardize edilmiş normal değerler henüz belirlenmemiştir (202). KHD parametrelerinin normal aralıkları Tablo 2.8’de özetlenmiştir.

Tablo 2.8. Kalp hızı değışkenliğı parametrelerinin normal aralıkları

Parametre	Birim	Normal Aralıkları (ortalama $\pm$ standart sapma)
SDNN	ms	141 $\pm$ 39
SDANN	ms	127 $\pm$ 35
RMSSD	ms	27 $\pm$ 12
Triangular indeks	ms	37 $\pm$ 15
Total power	ms ²	3466 $\pm$ 1018
LF	ms ²	1170 $\pm$ 416
HF	ms ²	975 $\pm$ 203
LF	nu	54 $\pm$ 4
HF	nu	29 $\pm$ 3
LF/HF		1.5-2

nu: normalized unit, ms²: milisaniye kare, ms: milisaniye

3. MATERYAL METOD

Bu tez çalışması için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alınmış olup, araştırmacılar araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi (Fortaleza, Brezilya, 2013) ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından; 51748 sayılı genelge eki şeklinde 29 Aralık 1995 tarihinde yayınlanan İyi Klinik Uygulamaları (İKU) Kılavuzu'na uymayı taahhüt etmiş ve katılımcılara aydınlatılmış onam formu sözlü ve yazılı beyan edilerek yazılı onamları alınmıştır. (Etik kutul onay numarası: 2018/88). Bu tez çalışması prospektif vaka kontrol çalışması olup İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na 15.09.2018-15.06.2021 tarihleri arasında anormal uterin kanama şikayetiyle gelen ve disfonksiyonel uterin kanama tanısı alan 34 kadın dahil edilmiştir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu PALM-COEIN sınıflandırmasına göre tüm anormal uterin kanama nedenleri anamnez, sistemik muayene, jinekolojik muayene ve laboratuvar bulguları ile araştırıldıktan sonra tanımlanabilir pelvik patoloji, endokrin hastalık veya gebelik durumu saptanmayan hastalara disfonksiyonel uterin kanama tanısı konuldu. Yaş ve vücut kitle indeksi uyumlu sağlıklı, düzenli menstrüel siklusu (27-32 günde bir) olan 36 gönüllü kadın ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen tüm kontrol grubu hastalar, OSS disfonksiyonunun semptomları yönünden sorgulandı ve gönüllülerin detaylı kardiyak ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Anormal kardiyak ve nörolojik muayene bulgusu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm gönüllülerden bazal çizgide EKG'ler elde edildi ve anormal EKG'si olanlar çalışma dışı tutuldu.

3.1. Vaka Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 20-50 yaş arası
- Disfonksiyonel uterin kanama tanısı alan kadınlar

3.2. Kontrol Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 20-50 yaş arası
- Normal menstrüel siklusa sahip, ek hastalığı olmayan kadınlar

3.3. Vaka ve Kontrol Grubu Dışlanma Kriterleri

- Gebelik veya laktasyon
- Vücut kitle indeksi $<18 \text{ kg/m}^2$ veya $>30 \text{ kg/m}^2$ olması
- Endokrin hastalıklar (Diyabetes mellitus, hipo/hipertiroidi, hiperprolaktinemi, hipofiz ve adrenal bez hastalıkları)
- Polikistik over sendromu varlığı
- Kronik sistemik hastalık bulunması (Kronik hipertansiyon, renal hastalık, kronik akciğer hastalığı, kardiyak ve nörolojik hastalıklar)
- Ektopik gebelik ve gestasyonel trofoblastik hastalıklar
- Koagülopati varlığı ve hematolojik hastalıklar
- Benign veya malign ovaryen, uterin veya vulvovajinal lezyonlar
- Postmenopozal veya histerektomize kadınlar
- İlaç kullanımı (antilipidemik ilaçlar, oral hipoglisemik veya insülin duyarlılaştırıcı ajanlar, oral kontraseptifler veya seks steroidleri) mevcudiyeti

3.4. Vaka ve Kontrol Gruplarının Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

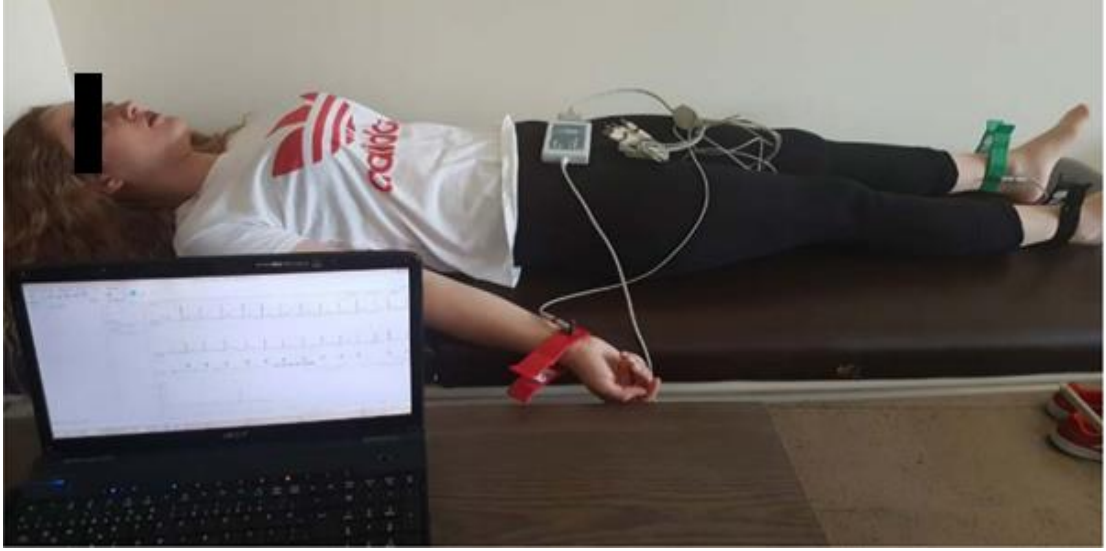
- Hastaların kendi rızaları ile çalışmadan ayrılmak istemesi
- Başka bir klinik çalışmaya katılma durumu

3.5. Biyokimyasal Analiz

Hormonal ve biyokimyasal değerlendirmeler menstrüel döngüsünün 2. ve 5. günleri arasında yapıldı. 12 saatlik bir açlıktan sonra sabah 9 ile 10 arasında venöz kan örnekleri alındı. Serum hormon seviyeleri, orijinal test kitleri (Beckman Coulter, Miami, FL, ABD) kullanılarak kemilüminesans immünolojik test ile Beckman Coulter UniCel DxI 800 immünolojik test analizörü (Beckman Coulter, Miami, FL, ABD) aracılığıyla ölçüldü. Serum glukoz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre azotu (BUN), kreatinin ve tam kan sayımı analizleri orijinal test reaktifleri (Beckman Coulter, Miami, FL, ABD) kullanılarak enzimatik kolorimetrik yöntemlere dayalı Beckman Coulter AU680 analizörü kullanılarak ölçüldü.

3.6. Kalp Atış Hızı Değişkenliğinin Ölçülmesi

Katılımcılara test protokolü ve ekipman tanıtıldıktan sonra elektrotlar takıldı ve hastalar supin pozisyonda konumlandırılarak kalbe sürekli bir venöz kan akışı sağlandı. Tüm prosedür boyunca katılımcılardan konuşmamaları veya ani hareketler yapmamaları istendi. Çalışma protokolü, 10 dakikalık bir adaptasyon süresinden ve dinlenme sırasında 5 dakikalık bir kayıttan oluştu. Analiz için 4 dakika dinlenmeyle başlayan beş dakikalık bir dönem kullanıldı. Çalışma, over hormonlarının otonom fonksiyon ve KHD üzerindeki etkisinden kaçınmak için menstruel döngünün foliküler fazında yapıldı (225). Sirkadiyen değişikliklerin neden olduğu tepki farklılıklarından kaçınmak için ölçümler her zaman sabah saatlerinde (saat 09.00-12.00 aralığında) yapıldı. Oda sıcaklığı 22-24°C arasında tutuldu. Gönüllülere protokol hakkında bilgi verildi ve muayeneden önceki 24 saat boyunca uyarıcılardan ve alkollü içeceklerden uzak durmaları ve ölçüm saatinden minimum 2 saat önce hafif bir yemek yemeleri önerildi. Ölçüm gününde sağlık durumlarının devam ettiğini doğrulamak ve normal bir gece uykusu alıp almadıklarını belirlemek için testin başlangıcından önce deneklerle görüşüldü. Sırtüstü pozisyonda 15 dakika dinlenmenin ardından hastaların bazal koşullarının ölçüm için yeterliliğini saptamak amacıyla kan basıncı ve kalp hızı, otomatik tansiyon cihazı (Omron M6 Comfort, Çin) ile ölçüldü (226). Laboratuvar koşullarında hastaların sedyede sırtüstü uzanması sağlanıp Poly-Spectrum 8 EKG cihazı kullanılarak 5 dakikalık EKG kayıtları alındı. Neurosoft-KHD analiz programı aracılığıyla KHD analizleri gerçekleştirildi. EKG çekimi esnasında katılımcıların supin pozisyonda, kollar beden ile paralel olacak şekilde, konuşmadan, gözleri açık şekilde, normal nefes alıp vererek, hareketsiz konumda olması sağlandı. EKG parametrelerini saptamak için EKG cihazı ayarları 25 mm/sn ve 10 mm/mv olarak ayarlandı (227). Katılımcıların EKG ölçümü Şekil 3.1’de (228) ve katılımcıların Poly-spectrum EKG cihazı ile çekilen 5 dakikalık kayıtlarının Neurosoft programındaki görüntüsü Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Katılımcının elektrokardiyografi çekimi (228).



Şekil 3.2. Katılımcıların Poly-spectrum EKG cihazı ile çekilen 5 dakikalık kayıtlarının Neurosoft programındaki görüntüsü. Yeşil rengin içine aldığı bölge EKG kayıtları II. ve III. Derivasyonlar için üst bölümde gösterilmektedir. Yeşil daireler içinde ise N-N'ler R-R aralıklarının normal olduğunu göstermektedir. Alt bölümde ise 5 dakikalık kayıt süresince kalp hızı değişkenliğindeki varyasyonlar gösterilmektedir.

Elektrokardiyografik veriler bilgisayara aktarıldı ve bir analogdan dijitale dönüştürme cihazı (Norav Medical Ltd. Yokneam, İsrail) aracılığıyla dijitalleştirildi. HRV analizinin hem zaman hem de frekans alanı, KHD yazılımı (Norav Medical Ltd. Yokneam, İsrail) kullanılarak gerçekleştirildi. RR aralıklarının ortalaması (ortalama RR), RR aralığının standart sapması (SDNN) ve ardışık R – R aralığı farklılıklarının ortalama kök karesi (RMSSD) zaman alanı parametreleri değerlendirilerek yapıldı. Zaman alanı parametreleri genellikle toplam KHD'yi yansıtmaktadır. Son derece düşük değerler otonomik disfonksiyonu gösterirken, bu ölçümler için daha yüksek değerler daha sağlıklı bir otonomik işlevi yansıtmaktadır. Frekans alanı parametreleri için hızlı Fourier dönüşüm algoritmasına dayalı güç spektral analizi kullanıldı. Güç spektrumunun iki bileşeni aşağıdaki bant genişlikleri ile hesaplandı: yüksek frekans (HF;0.16-0.4 Hz) ve düşük frekans (LF;0.04-0.15 Hz). LF-HF oranı, normalleştirilmiş LF (LFnu) ve HF (HFnu) birimi de hesaplandı [$LFnu = LF / (LF + HF)$, $HFnu = HF / (LF + HF)$]. HF, HFnu ve RMSSD, kardiyak parasempatik uyarımı temsil ederken; LF ve LFnu hem sempatik hem de vagal etkileri temsil etmektedir. LF-HF oranı ise sempatovagal dengeyi saptamak amacıyla kullanıldı (229-232).

3.7. Parametreler

3.7.1. Klinik Özellikler

Yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi

3.7.2. Hormonal Parametreler

FSH, LH, östradiol, testosteron, TSH, DHEA-SO₄.

3.7.3. Biyokimyasal Parametreler

Glukoz (g/dL), hemoglobin (g/dL)

3.7.4. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri

Record length (s), N, HR (bpm), R-R min (ms), R-R max (ms), RRNN (ms), SDNN (ms), RMSSD (ms), pNN50 (%), CV (%), RM min (ms), RM max (ms), R-R avg min (ms), R-R avg max (ms), TP (ms²), L (Hz), TPav (ms²/Hz), VLF (ms²), LF (ms²), HF (ms²), LFnorm, HFnorm, LF/HF, %VLF, %LF, %HF, HFmx (ms²/Hz*1000), HFt (s), HFav (ms²/Hz), LFmx(s), LFt (s), LFav (ms²/Hz), VLFmx (ms²/Hz*1000), VLFt (s), VLFav (ms²/Hz).

3.8. Güç Analizi

Araştırma kapsamında G*Power 3.1 programı kullanılarak incelenecek olan disfonksiyonel uterin kanaması olan ve olmayan hastalar sonuç değişkeni, I. Tip hata miktarı (alfa) 0.05, testin gücü (1-beta) 0.8, etki büyüklüğü 0.70, gruplara dağıtım oranı 1 ve alternatif hipotez (H1) iki yönlü iken iki bağımsız örneklem *t* testi yardımıyla her bir grupta en az 34 olmak üzere toplamda minimum 68 hastanın gerektiği teorik güç analizi ile hesaplanmıştır (233).

3.9. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında yapılmıştır. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde *n* ve % değerleriyle; sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma ve ortanca (IQR=*Interquartile range*) değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda *T* testi, normal dağılım göstermeyen iki grup arasındaki karşılaştırmasında ise Mann-Whitney *U* testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

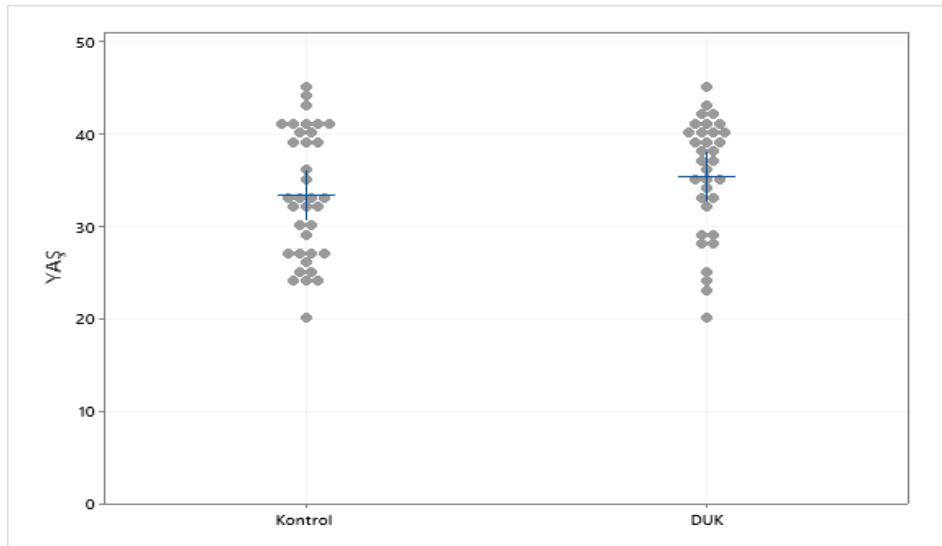
4. BULGULAR

Çalışmaya kontrol grubunda 36 kadın ve çalışma grubunda DUK tanısı alan 34 kadın olmak üzere toplam 70 kadın dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $33,28 \pm 6,91$; DUK grubunun ise $35,32 \pm 6,32$ olarak bulundu. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kontrol grubu ile DUK grubu arasında kilo ve vücut kütle indeksi açısından anlamlı farklılık görülmedi. Çalışma ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri Tablo 4.1’de özetlendi. Çalışma ve kontrol grubunda yaşı bireysel dağılım grafiği Şekil 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1. Disfonksiyonel uterin kanama ve kontrol grubunun yaş ve antropometrik özellikleri

	Kontrol grubu (n=36)	DUK (n=34)	p*
Yaş (yıl)	$33,28 \pm 6,91$	$35,32 \pm 6,32$	0,201
Boy (cm)	$163,69 \pm 5,11$	$161,09 \pm 5,56$	0,055
Kilo (kg)	$63,72 \pm 10,72$	$63,68 \pm 10,48$	0,986
VKİ (kg/m^2)	$23,64 \pm 3,43$	$24,51 \pm 3,68$	0,311

Tablodaki veriler Ortalama±Standart Sapma olarak verilmiştir. DUK: Disfonksiyonel uterin kanama, VKİ: Vücut kütle indeksi * Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.



Şekil 4.1. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde yaşı bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.

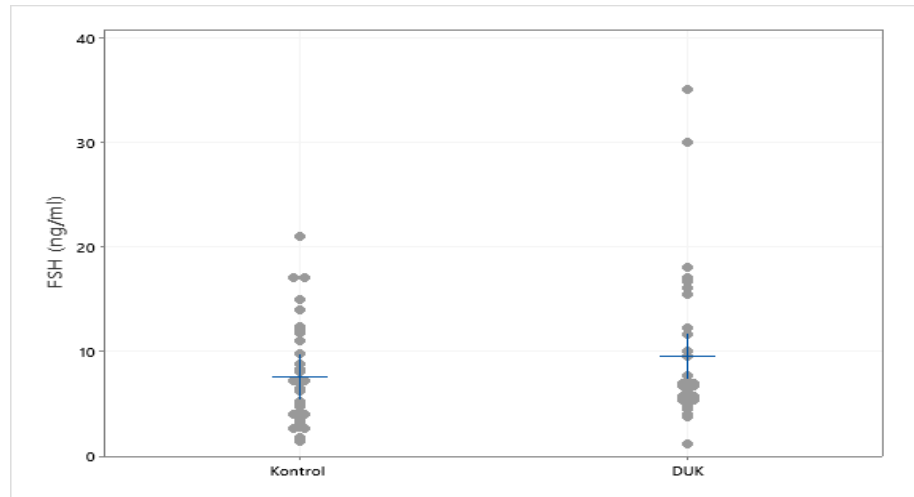
Kontrol grubu ile DUK grubu arasında serum FSH, LH, E₂, testosteron, TSH, DHEA-SO₄, glukoz ve hemoglobin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışma ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri ve hormon düzeyleri Tablo 4.2'de özetlendi. Çalışma ve kontrol grubunda FSH, LH, östradiol, testosteron, dehidroepiandrosteron, glukoz ve hemoglobin düzeylerinin bireysel dağılım grafikleri sırasıyla Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de gösterildi.

Tablo 4.2. DUK ve kontrol grubunun kan hormon düzeylerinin özellikleri

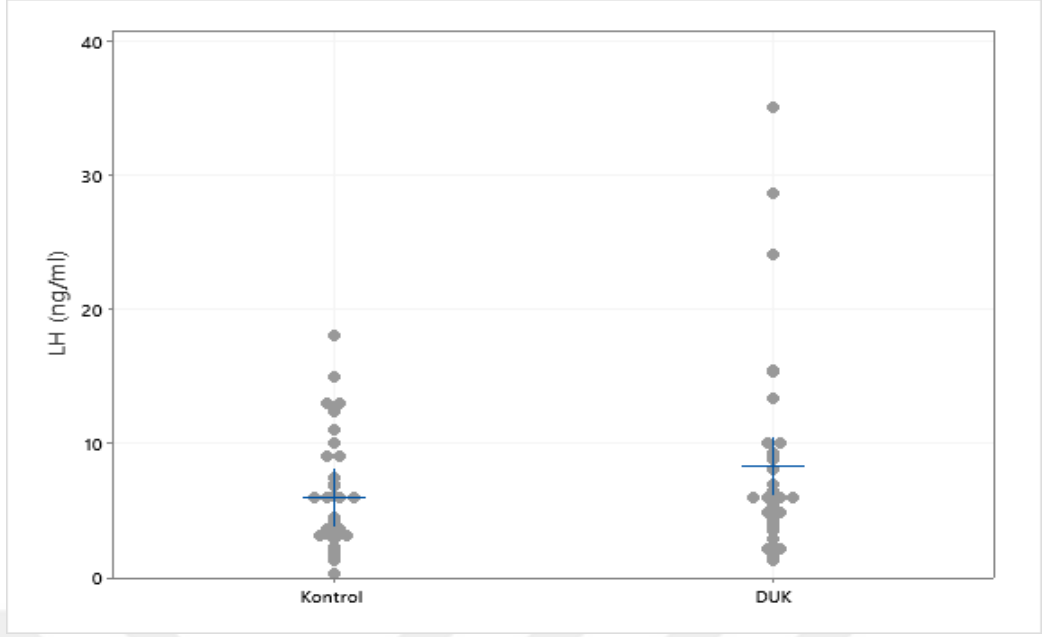
	Kontrol grubu (n=35)	DUK (n=34)	P
FSH(ng/ml)†	7,10 (3,70-10,40)	6,80 (5,70-11,60)	0,344*
LH(ng/ml)†	4,40 (3,10-8,20)	6,00 (4,00-9,30)	0,215*
E₂ (pg/ml)†	86,50 (47,75-113,00)	97,05 (61,00-132,00)	0,262*
Testosteron (ng/ml)†	20,00 (20,00-23,00)	20,00 (20,00-22,60)	0,923*
TSH(ng/ml)†	1,40 (0,95-1,80)	1,59 (1,10-2,40)	0,277*
DHEA-SO₄(ng/ml) ‡	163,30±54,72	138,67±58,35	0,073**
Glukoz (g/dL) ‡	89,44±9,11	91,06±10,08	0,484**
Hemoglobin (g/dL)‡	12,69±1,10	12,12±1,44	0,066**

†Ortanca (IQR), ‡Ortalama±Standart Sapma, IQR:Interquartile Range, FSH:Folikül Uyarıcı Hormon, LH:Luteinleştirici hormon, E₂: Östradiol, TSH:Tiroit uyarıcı hormon, DHEA-SO₄: Dehidroepiandrosteron sülfat

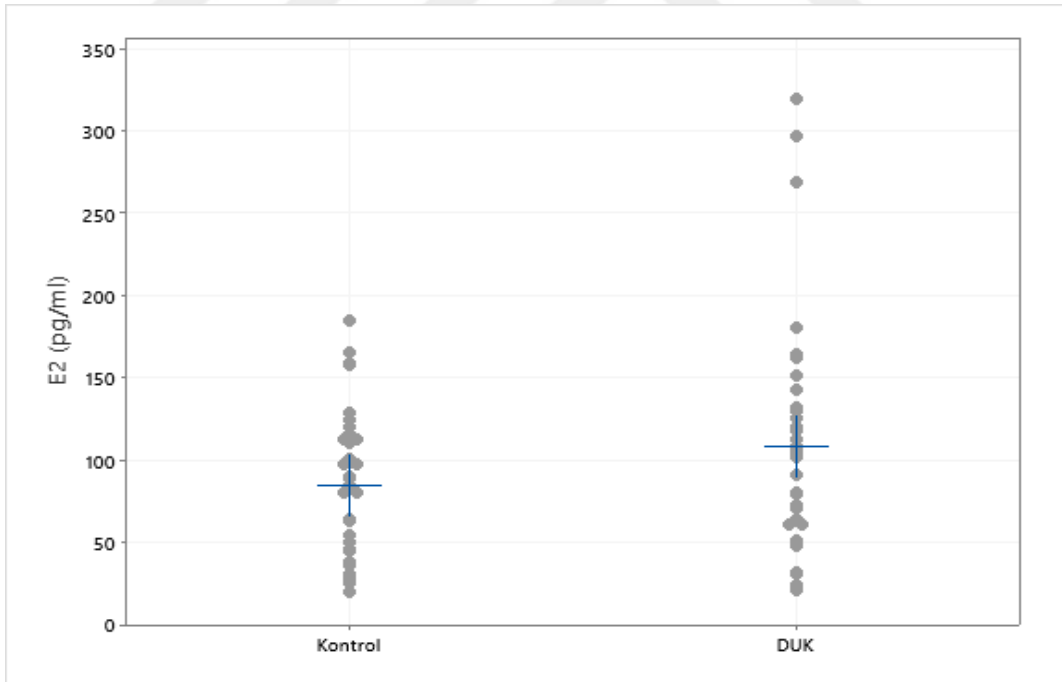
*Mann Whitney U testi, ** Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.



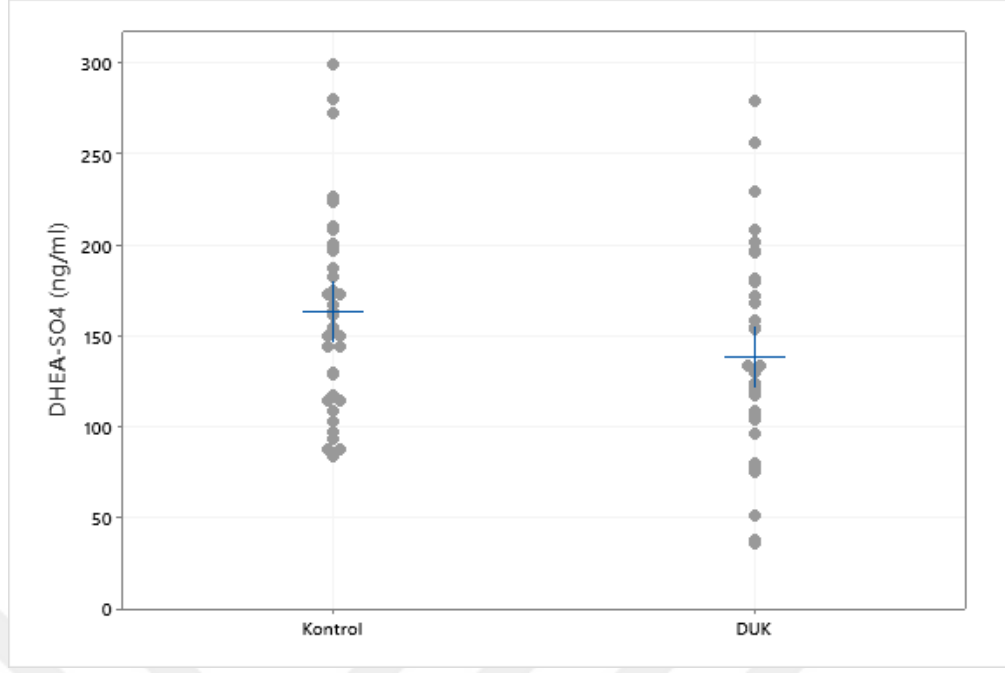
Şekil 4.2. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde folikül uyarıcı hormon değerinin bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



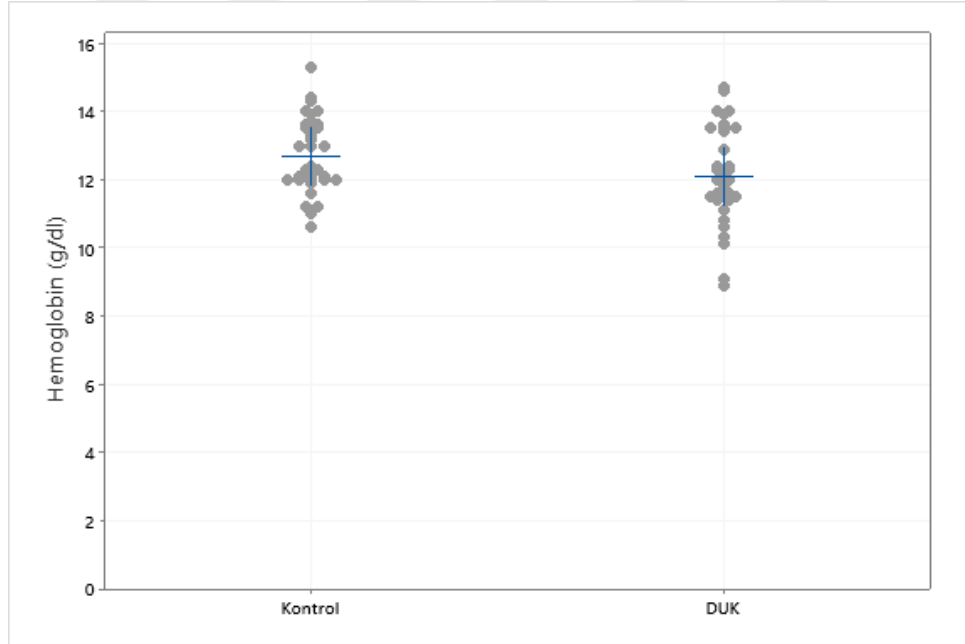
Şekil 4.3. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde luteinleştirici hormon değerinin bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



Şekil 4.4. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde östradiol değerinin bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



Şekil 4.7. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde Dehidroepiandrosteron sülfat değerinin bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



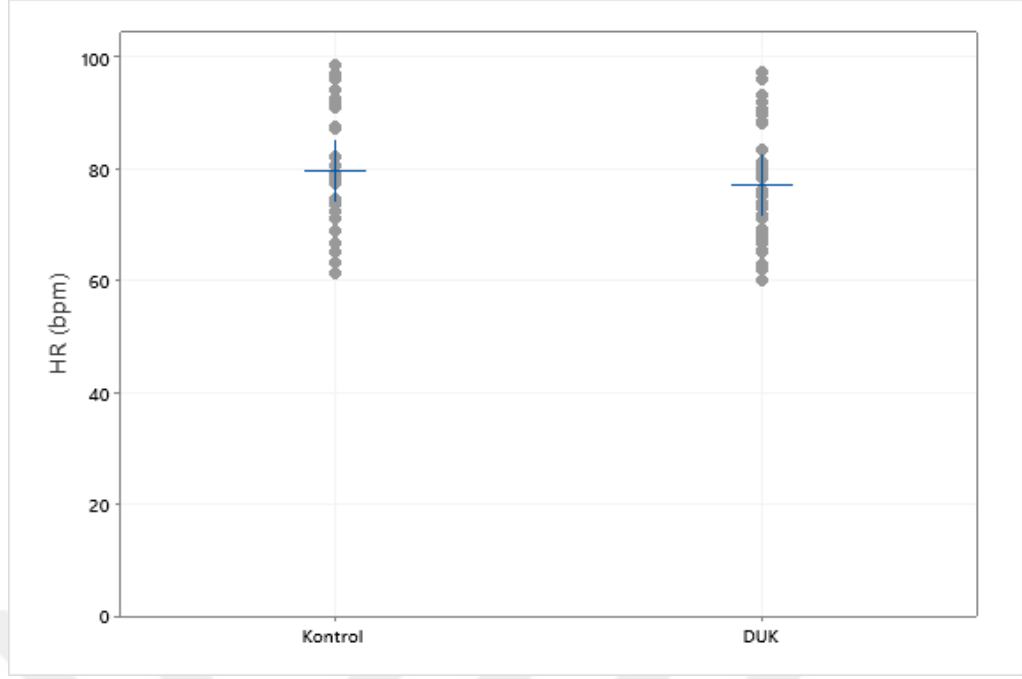
Şekil 4.8. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde hemoglobin değerinin bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.

Kontrol grubu ile DUK grubu arasında HR, R-R min, R-R max, RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50 (%), CV, RM min, RM max, RR-avg min ve R-R avg max açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışma ve kontrol grubunun KHD'sinin zaman bağımlı parametreleri Tablo 4.3'te özetlendi. Çalışma ve kontrol grubunda HR, SDNN, RMSSD, pNN50, CV düzeylerinin bireysel dağılım grafikleri sırasıyla Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13'te gösterildi.

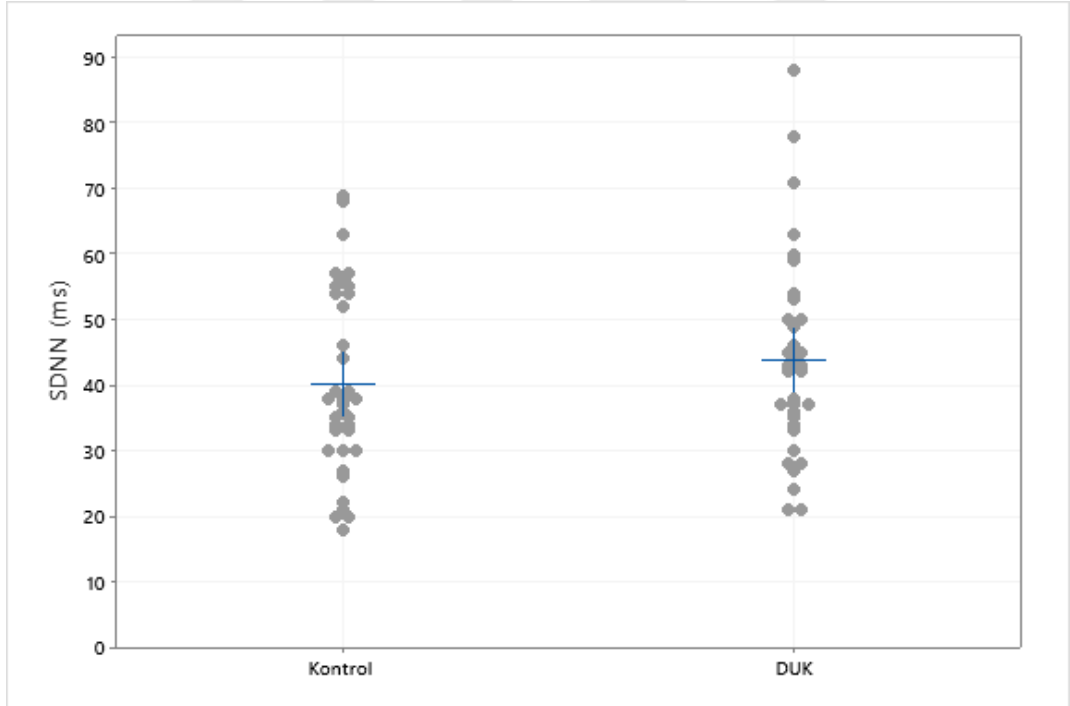
Tablo 4.3. Disfonksiyonel uterin kanama ve kontrol grubunda kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametreleri

	Kontrol grubu (n=35)	DUK (n=34)	p
HR (bpm) †	79,60±10,47	77,17±10,29	0,332*
R-R min (ms) †	635,42±107,17	642,53±119,80	0,794*
R-R max (ms) †	891,28±110,39	927,76±119,78	0,189*
RRNN (ms) †	766,61±100,63	790,91±104,37	0,325*
SDNN (ms) ‡	37,50 (30,00-54,00)	42,50 (34,00-50,00)	0,347**
RMSSD (ms) ‡	31,00 (21,00-40,50)	37,00 (22,00-49,00)	0,434**
pNN50 (%)‡	10,00 (1,80-19,00)	12,85 (1,60-27,90)	0,344**
CV (%)‡	4,67 (3,93-6,64)	5,10 (4,32-6,41)	0,459**
RM min (ms) ‡	-111,50 (-163,50--85,00)	-117,50 (-178,00--86,00)	0,573**
RM max (ms) ‡	104,50 (65,50-128,50)	110,50 (68,00-169,00)	0,404**
R-R avg min (ms) †	676,06±98,42	689,65±107,02	0,582
R-R avg max (ms) †	847,19±101,51	880,82±109,37	0,187

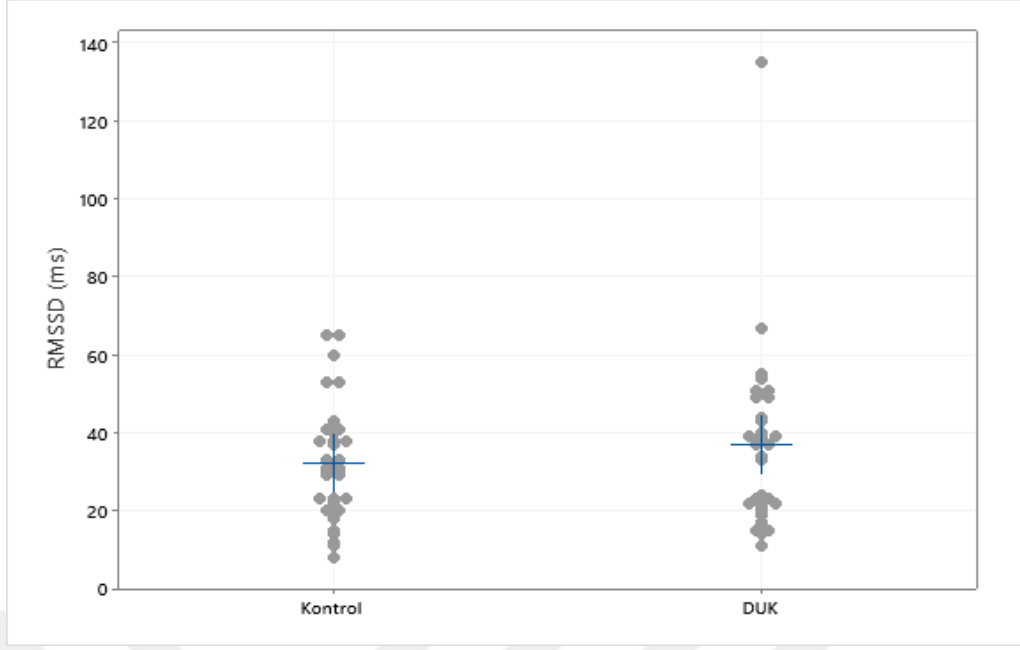
*Bağımsız gruplarda t testi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır. †Ortalama±Standart Sapma, ‡Ortanca (Interquartile Range), HR:Kalp hızı, SDNN:Tüm NN intervallerinin standart sapması, RMSSD:Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalaması, pNN50(%):Ardışık N-N aralıkları arasında 50 ms'den fazla fark olanların yüzdelik değeri.



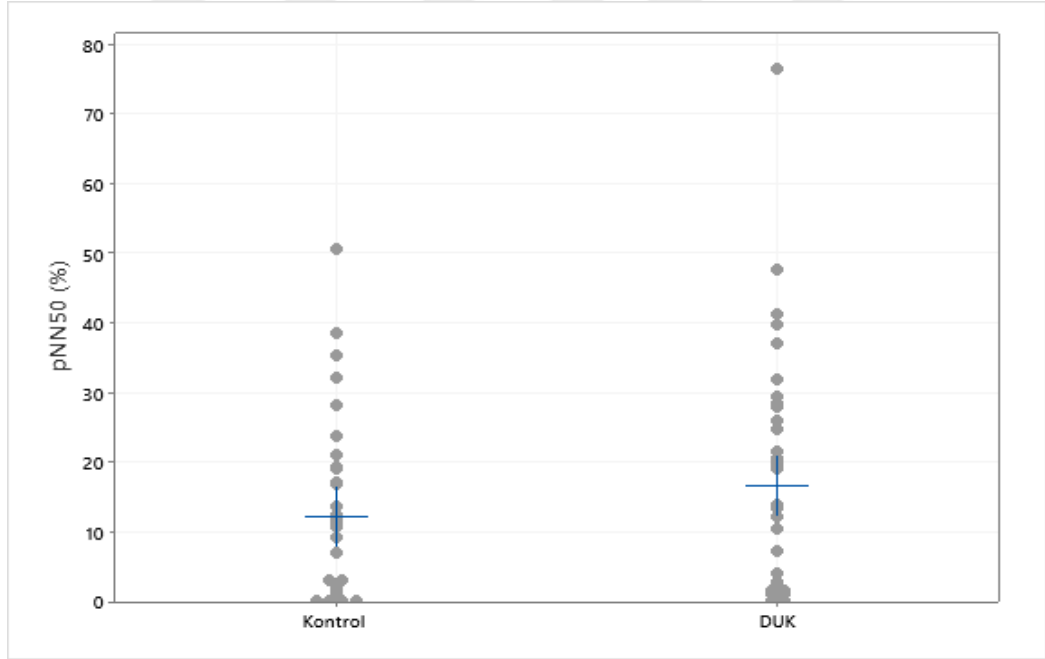
Şekil 4.9. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde Kalp hızının bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



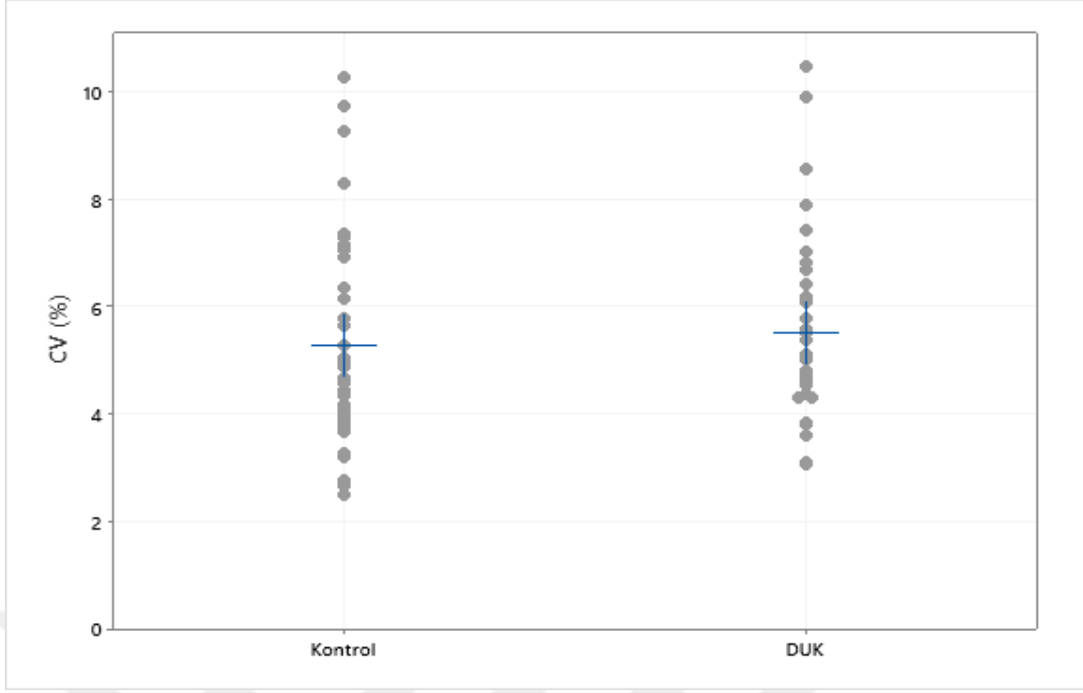
Şekil 4.10. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde NN aralıklarının standart sapmasının bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



Şekil 4.11. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde Normal NN aralıkları arasındaki farklarının karelerinin toplamının ortalamasının karakökünün bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



Şekil 4.12. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde NN aralıkları arasında 50 milisaniyeden fazla fark olanların yüzdesinin bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



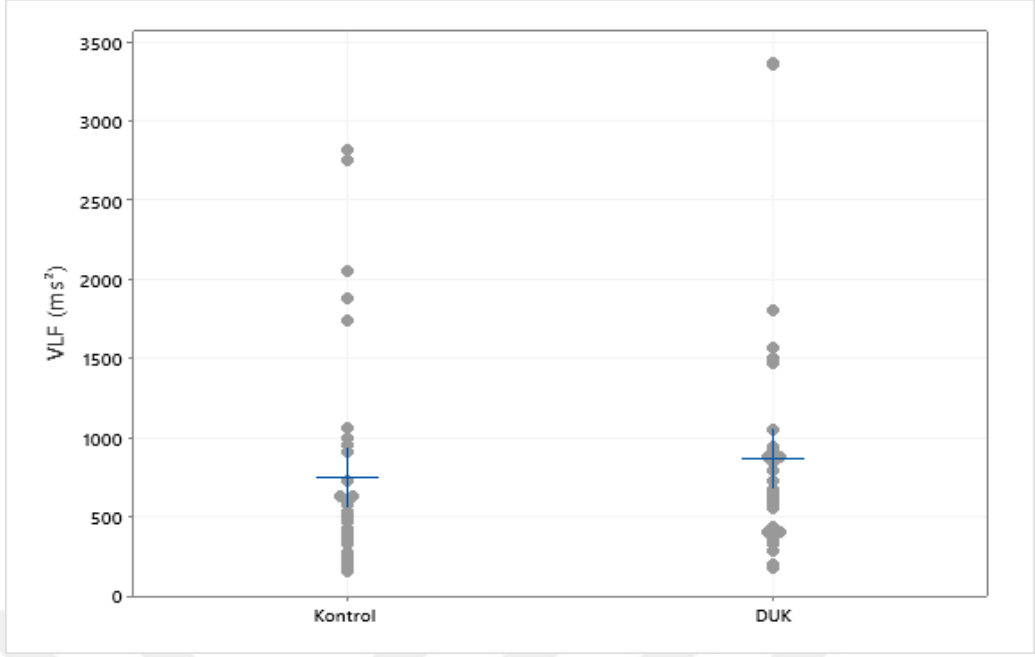
Şekil 4.13. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde sempatovagal denge bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.

KHD'nin frekans bağımlı parametreleri açısından kontrol grubu ile DUK grubu arasında TP, L, TPav, VLF, LF, HF, normalize LF, normalize HF, LF/HF, %VLF, %LF, %HF, HFmx, HFav, LFmx, LFt, LFav, VLFmx, VLFt ve VLFav açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı Çalışma ve kontrol grubunun KHD'sinin frekans bağımlı parametreleri Tablo 4.4'te özetlendi. Çalışma ve kontrol grubunda VLF, LF, HF, LF/HF, %VLF, %LF, %HF düzeylerinin bireysel dağılım grafikleri sırasıyla Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.19, Şekil 4.20'de gösterildi.

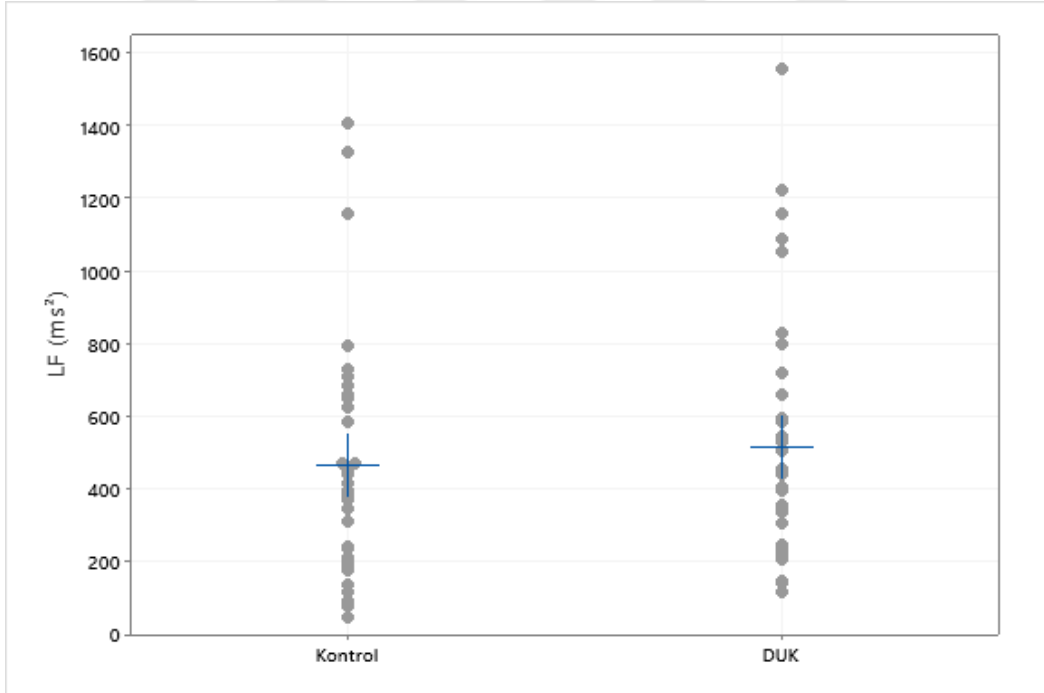
Tablo 4.4. DUK ve kontrol grubunda kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı parametreleri

	Kontrol grubu (n=35)	DUK (n=34)	p
TP (ms²)†	1262,00 (880,00-2630,00)	1663,50 (1171,00-2446,00)	0,274*
L (Hz) †	0,40 (,40-,40)	0,40 (,40-,40)	1,000*
TPav (ms²/Hz) †	3,00 (2,00-7,00)	4,00 (3,00-6,00)	0,392*
VLF (ms²)†	512,50 (344,50-931,50)	666,00 (409,00-929,00)	0,238*
LF (ms²)†	389,50 (211,00-654,50)	403,50 (237,00-659,00)	0,589*
HF (ms²)†	317,00 (181,00-482,50)	493,50 (153,00-757,00)	0,372*
LF norm ‡	55,00±16,30	54,91±18,21	0,982**
HF norm ‡	45,00±16,30	45,09±18,21	0,982**
LF/HF†	1,17 (,70-1,89)	1,35 (,74-1,98)	0,892
%VLF ‡	45,39±15,21	45,89±16,06	0,895**
%LF ‡	29,20±10,29	28,21±10,03	0,683**
%HF ‡	25,42±12,88	25,91±16,50	0,889**
HFmx (ms²/Hz*1000) †	10,70 (3,50-15,80)	11,45 (3,90-24,40)	0,394
HFav (ms²/Hz) †	1,25 (,75-1,95)	1,95 (,60-3,00)	0,375
LFmx (s) †	15,25 (7,90-25,90)	16,25 (10,70-29,60)	0,326
LFt (s) †	0,10 (0,00-0,10)	0,10 (0,00-0,10)	0,872
LFav (ms²/Hz) †	3,55 (1,90-5,95)	3,65 (2,20-6,00)	0,617
VLFmx (ms²/Hz*1000) †	53,40 (28,10-78,05)	68,90 (34,60-102,20)	0,238
VLFT (s) †	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	1,000
VLFav (ms²/Hz) †	13,85 (9,35-25,20)	18,00 (11,10-25,10)	0,240

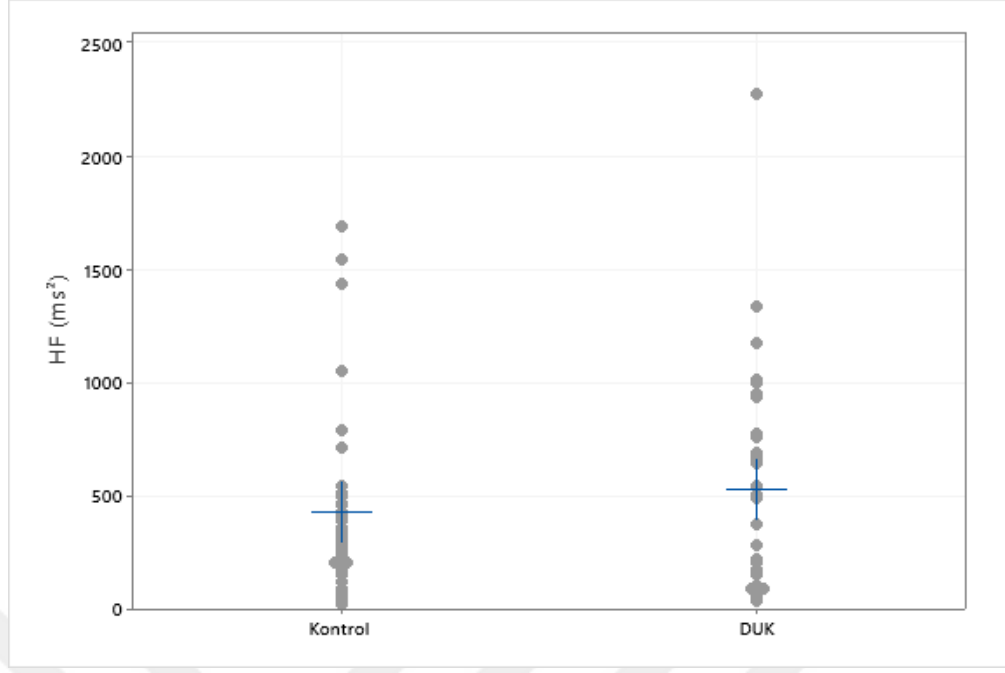
†Ortanca (Interquartile Range), ‡Ortalama±Standart Sapma, HF:Yüksek frekans, HFav:HF dalga aralığının ortalama gücü, HFnorm:Normalize edilmiş HF, HFt:HF'nin dominant periyodu, HFmx:HF dalga aralığının maksimum gücü, TP:Total power, VLF:Çok düşük frekans, VLFmx:VLF dalga aralığının maksimum gücü, VLFav:VLF dalga aralığının ortalama gücü, VLFt:VLF'nin dominant periyodu, LF:Düşük frekans, LF norm:Normalize edilmiş LF, LFmx:LF dalga aralığının maksimum gücü, LFt:LF'nin dominant periyodu. *Mann Whitney U testi, ** Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır. IQR:Interquartile Range



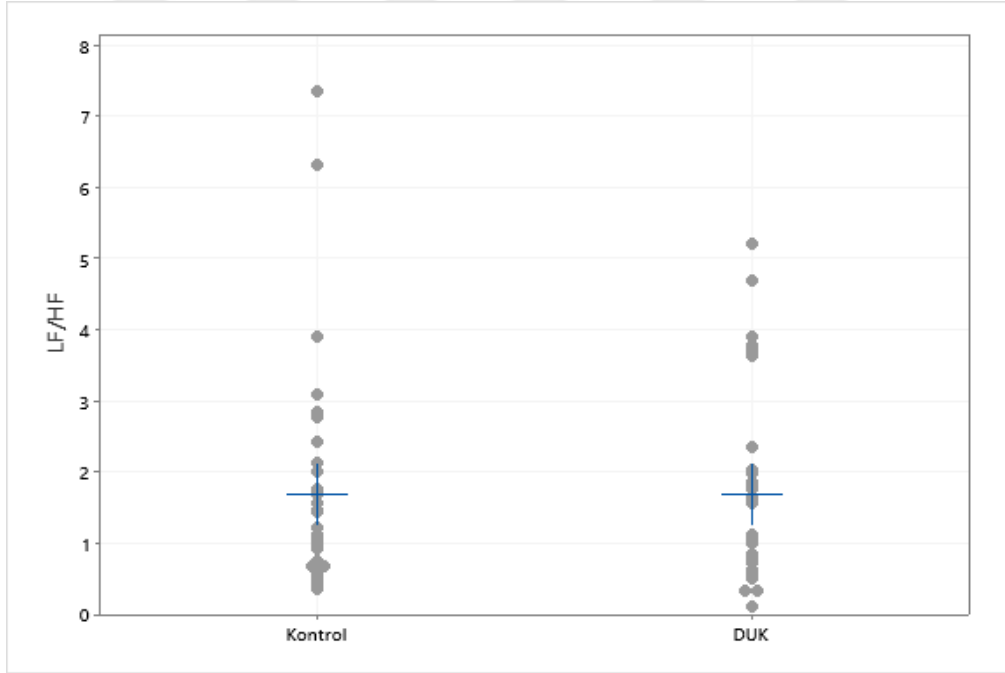
Şekil 4.14. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde Çok düşük frekansın bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



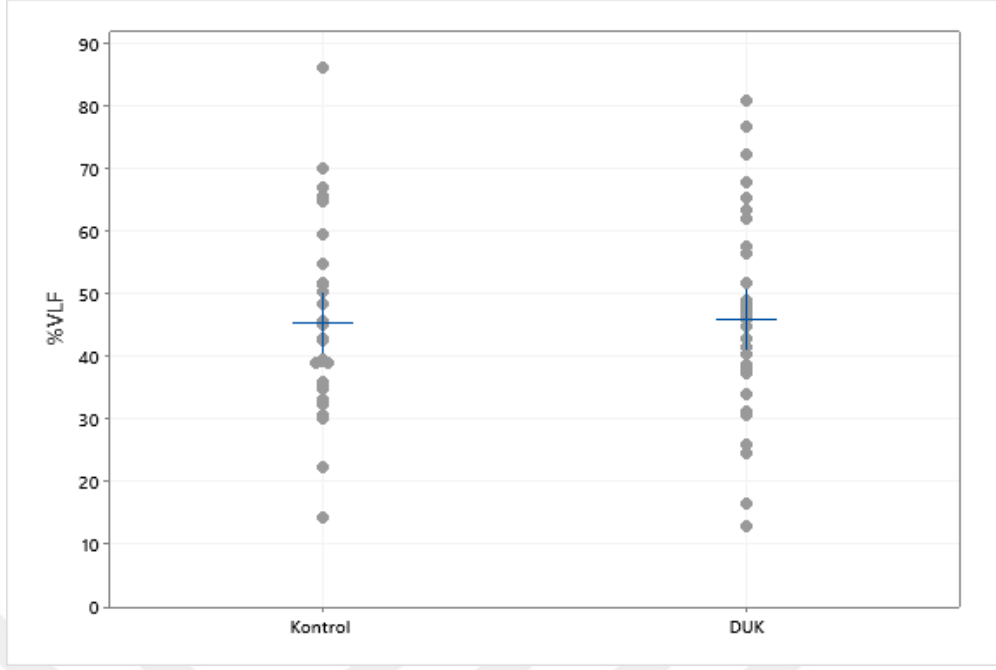
Şekil 4.15. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde düşük frekansın bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



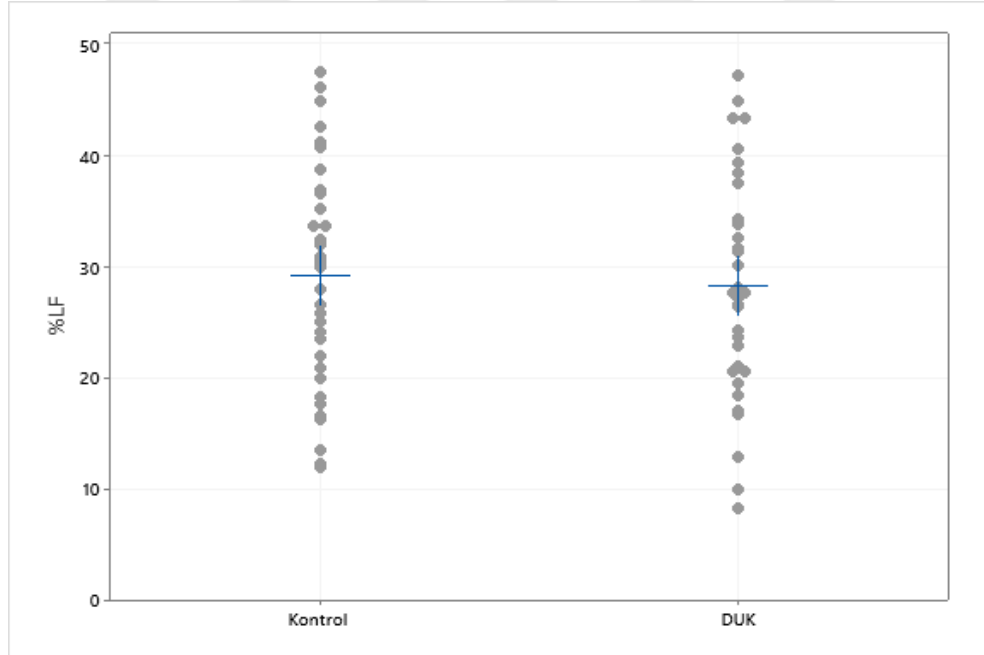
Şekil 4.16. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde yüksek frekansın bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



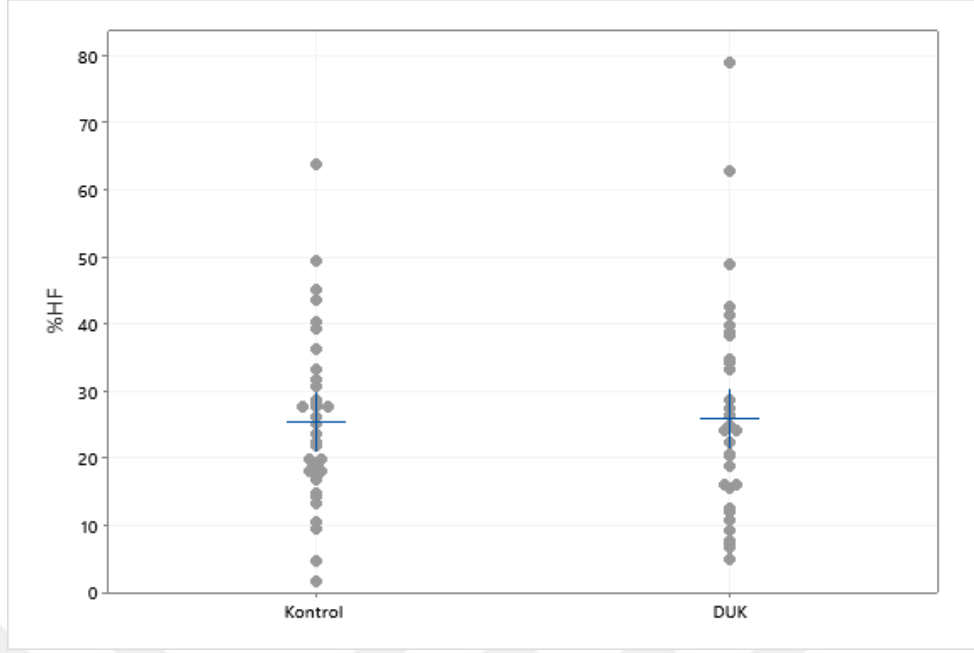
Şekil 4.17. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde düşük frekansın yüksek frekansa oranının bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



Şekil 4.18. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde Çok düşük frekansın yüzdesinin bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



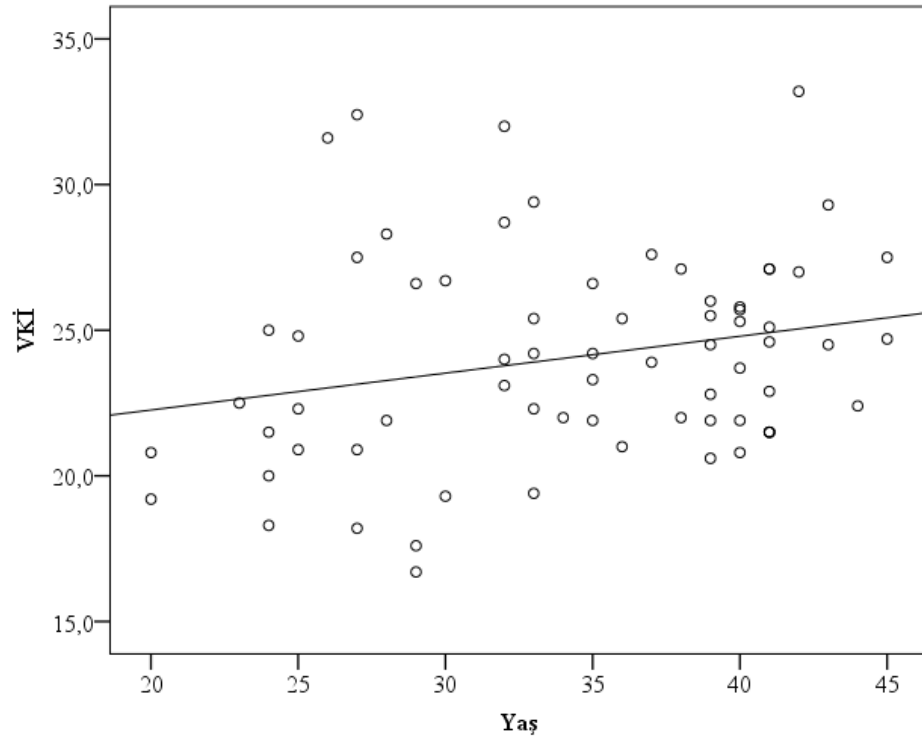
Şekil 4.19. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde düşük frekansın yüzdesinin bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.



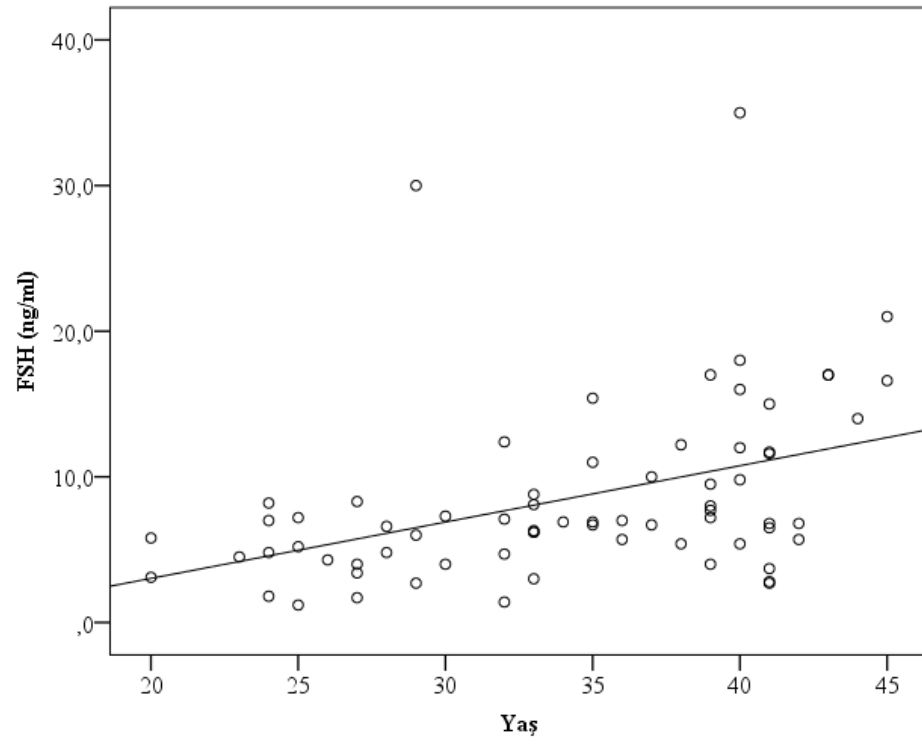
Şekil 4.20. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) hastaları ile kontrollerde yüksek frekansın yüzdesinin bireysel dağılım grafiği (individual plot). Yatay çizgi ortalama değeri göstermektedir.

Yapılan korelasyon analizine göre yaş ile VKİ ve FSH arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,265$, $p<0,05$; $r=0,469$, $p<0,01$); yaş ile testosteron, DHEA-SO₄, hemoglobin ve HR arasında negatif yönde (sırasıyla $r= -0,254$, $p<0,05$; $r= -0,399$, $p<0,01$; $r= -0,241$, $p<0,05$; $r= -0,255$, $p<0,05$) anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. VKİ ile VLF arasında pozitif yönde ($r=0,333$, $p<0,01$); VKİ ile SDNN, TP ve LF arasında negatif yönde (sırasıyla $r= -0,262$, $p<0,05$; $r= -0,279$, $p<0,05$; $r= -0,261$, $p<0,05$) anlamlı bir korelasyon bulundu. FSH ile LH ve VLF arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,488$, $p<0,01$; $r=0,243$, $p<0,05$); FSH ile E₂ arasında ise negatif yönde ($r= -0,283$, $p<0,05$) anlamlı bir ilişki belirlendi. E₂ ile hemoglobin arasında negatif yönde ($r= -0,245$, $p<0,05$) anlamlı bir ilişki bulundu. Testosteron ile TSH, DHEA-SO₄ ve %LF arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,352$, $p<0,01$; $r=0,254$, $p<0,05$; $r=0,237$, $p<0,05$) bir korelasyon bulundu. DHEA-SO₄ ile hemoglobin arasında pozitif yönde ($r=0,300$, $p<0,05$) anlamlı bir ilişki tespit edildi. Glukoz ile hemoglobin değeri arasında negatif yönde ($r= -0,235$, $p<0,05$) anlamlı bir ilişki bulundu. HR ile LF/HF ve %VLF arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,310$, $p<0,01$; $r=0,341$, $p<0,01$); HR ile SDNN, RMSSD, pNN50 (%), TP, LF, HF ve %HF arasında negatif yönde (sırasıyla $r= -0,332$, $p<0,01$; $r= -0,567$, $p<0,01$; $r= -0,588$, $p<0,01$; $r= -0,289$, $p<0,05$; $r= -0,281$, $p<0,05$; $r= -0,434$, $p<0,01$; $r= -0,368$, $p<0,01$) anlamlı bir korelasyon belirlendi. SDNN ile RMSSD,

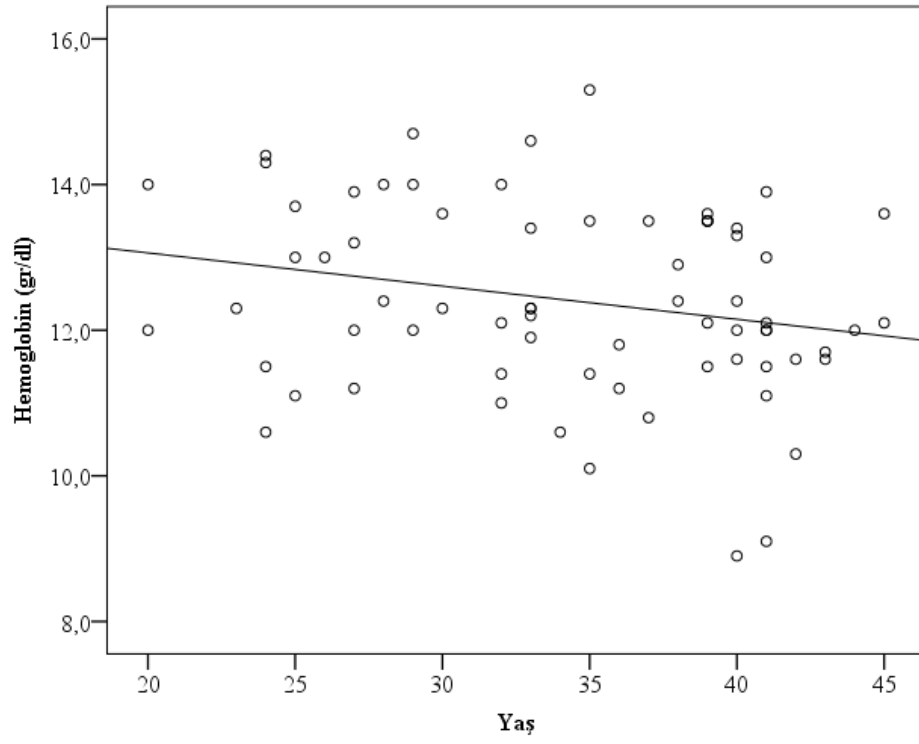
pNN50 (%), TP, VLF, LF ve HF arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,816$, $p<0,01$; $r=0,789$, $p<0,01$; $r=0,985$, $p<0,01$; $r=0,829$, $p<0,01$; $r=0,798$, $p<0,01$; $r=0,788$, $p<0,01$) anlamlı bir korelasyon belirlendi. RMSSD ile pNN50 (%), TP, VLF, LF, HF ve %HF arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,970$, $p<0,01$; $r=0,771$, $p<0,01$; $r=0,511$, $p<0,01$; $r=0,658$, $p<0,01$; $r=0,918$, $p<0,01$; $r=0,589$, $p<0,01$); RMSSD ile LF/HF ve %VLF arasında negatif yönde (sırasıyla $r=-0,550$, $p<0,01$; $r=-0,490$, $p<0,01$) anlamlı bir ilişki tespit edildi. pNN50 (%) ile TP, VLF, LF, HF ve %HF arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,752$, $p<0,01$; $r=0,504$, $p<0,01$; $r=0,636$, $p<0,01$; $r=0,910$, $p<0,01$; $r=0,590$, $p<0,01$); pNN50 (%) ile LF/HF ve %VLF arasında negatif yönde (sırasıyla $r=-0,533$, $p<0,01$; $r=-0,500$, $p<0,01$) anlamlı bir ilişki görüldü. TP ile VLF, LF ve HF arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,852$, $p<0,01$; $r=0,830$, $p<0,01$; $r=0,792$, $p<0,01$) anlamlı bir korelasyon görüldü. VLF ile LF, HF ve %VLF arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,660$, $p<0,01$; $r=0,490$, $p<0,01$; $r=0,242$, $p<0,05$); VLF ile %LF arasında negatif yönde ($r=-0,244$, $p<0,05$) anlamlı bir ilişki bulundu. LF ile HF ve %LF arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,673$, $p<0,01$; $r=0,367$, $p<0,01$); LF ile %VLF ($r=-0,396$, $p<0,01$) arasında ise negatif yönlü anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı. HF ile %HF arasında pozitif yönde ($r=0,717$, $p<0,01$); HF ile LF/HF ve %VLF arasında negatif yönde (sırasıyla $r=-0,648$, $p<0,01$; $r=-0,500$, $p<0,01$; $r=-0,577$, $p<0,01$) anlamlı bir ilişki belirlendi. LF/HF ile %VLF ve %LF arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,376$, $p<0,01$; $r=0,600$, $p<0,01$); LF/HF ile %HF arasında ise negatif yönde ($r=-0,854$, $p<0,01$) anlamlı bir korelasyon bulundu. %VLF ile %LF ve %HF arasında negatif yönde (sırasıyla $r=-0,402$, $p<0,01$; $r=-0,762$, $p<0,01$) anlamlı bir ilişki saptandı. Kontrol ve çalışma grubundaki parametreler arasındaki korelasyonlar Şekil 4.21-Şekil 4.43'te sunuldu.



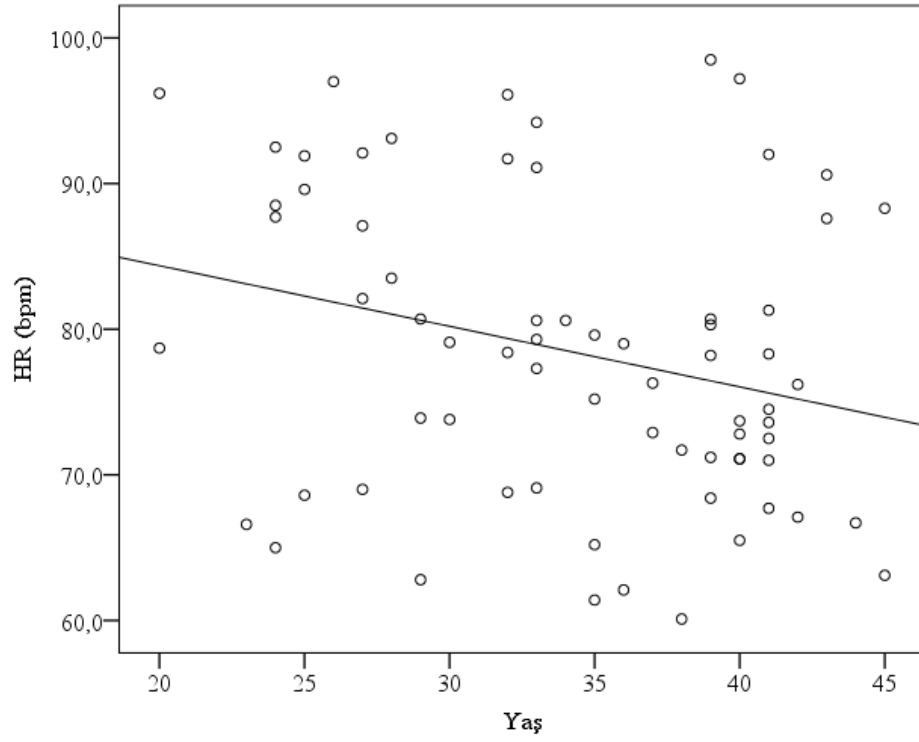
Şekil 4.21. Yaş ile VKİ korelasyonu



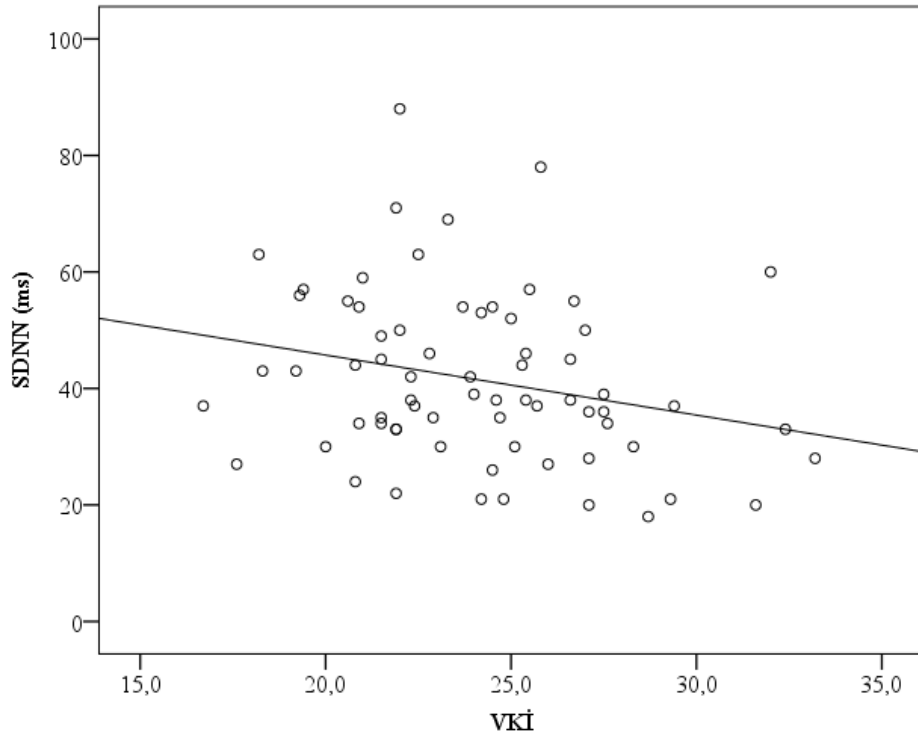
Şekil 4.22. Yaş ile FSH korelasyonu



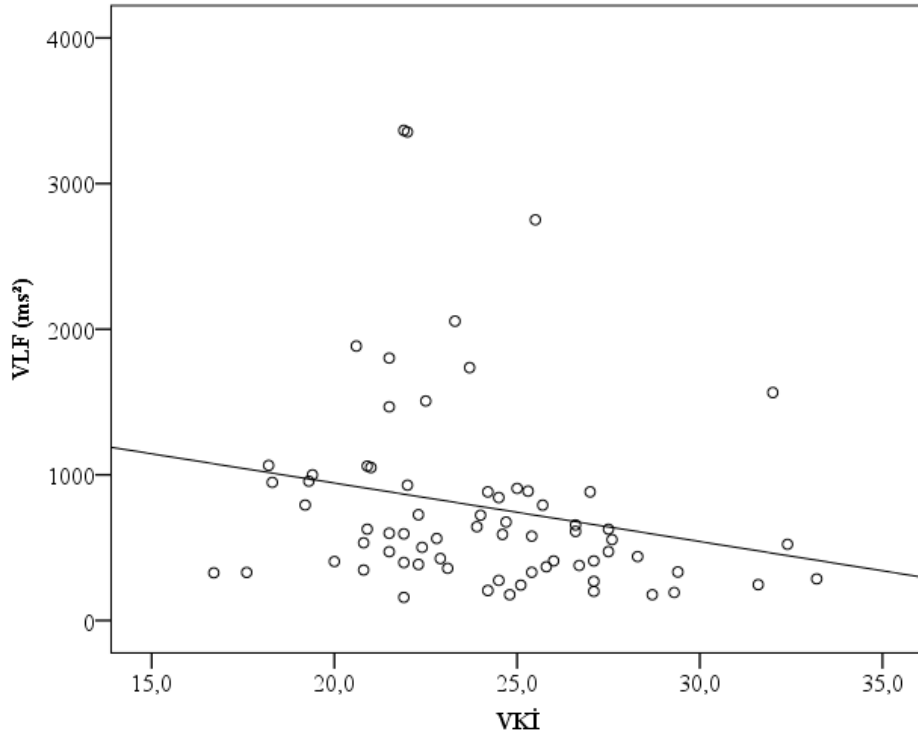
Şekil 4.23. Yaş ile Hemoglobin korelasyonu



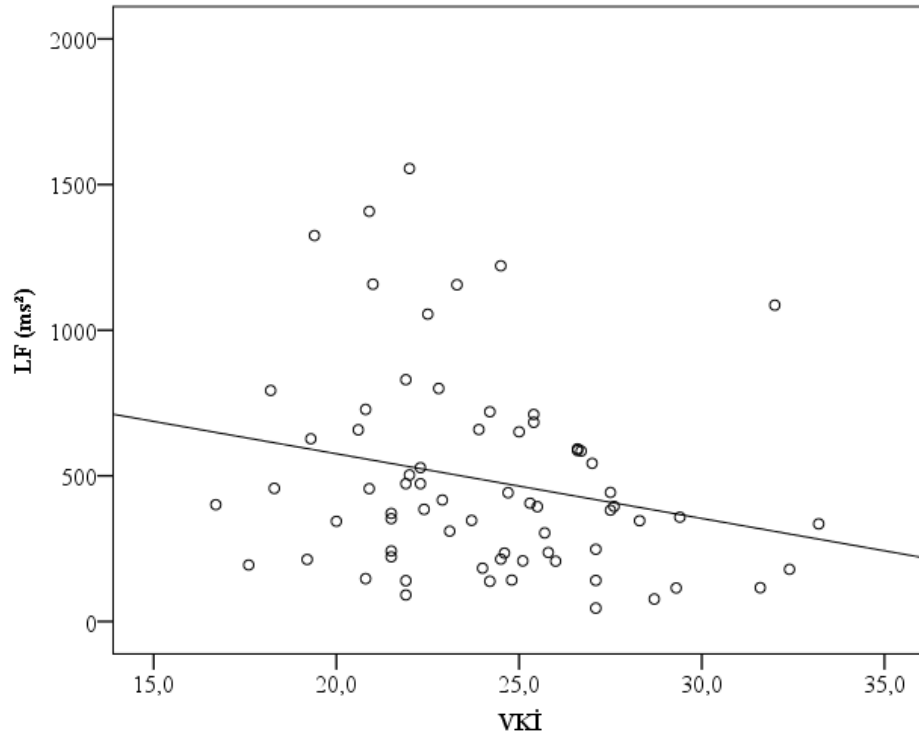
Şekil 4.24. Yaş ile HR korelasyonu



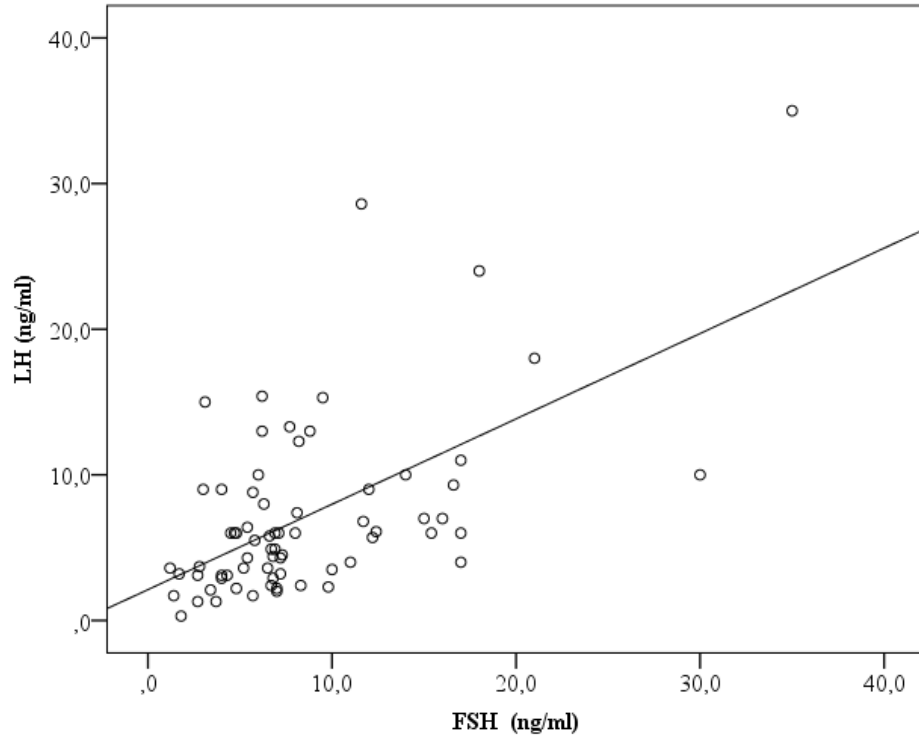
Şekil 4.25. VKİ ile SDNN korelasyonu



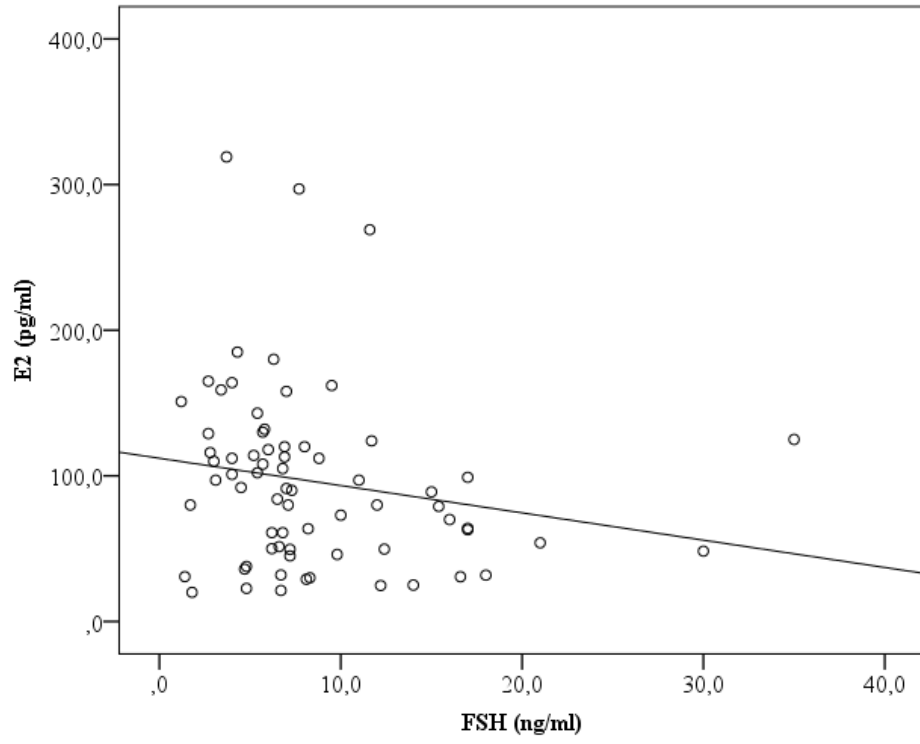
Şekil 4.26. VKİ ile VLF korelasyonu



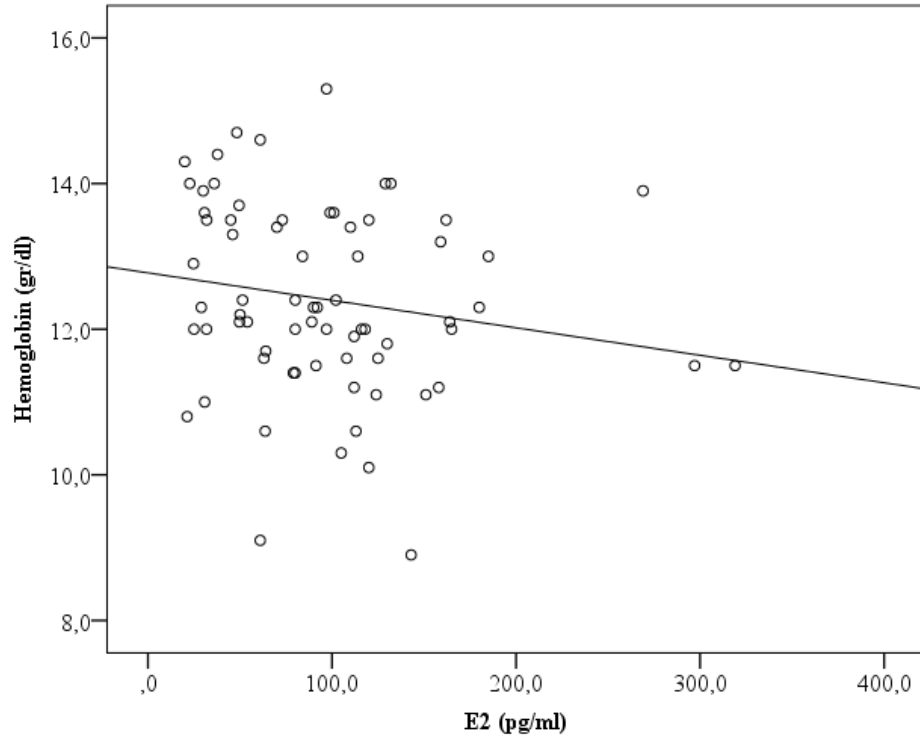
Şekil 4.27. VKİ ile LF korelasyonu



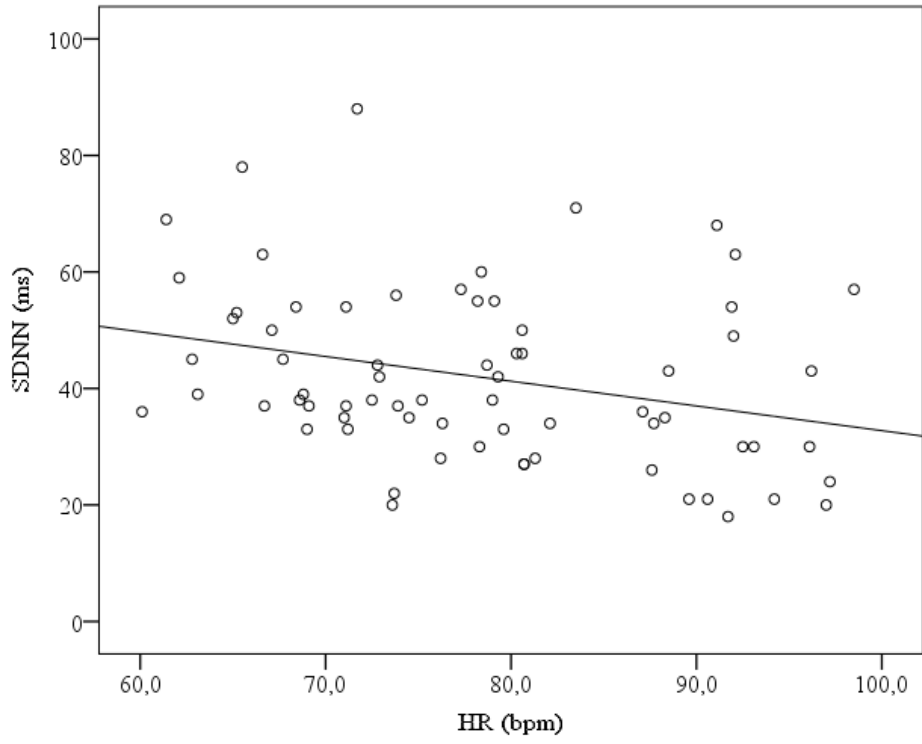
Şekil 4.28. FSH ile LH korelasyonu



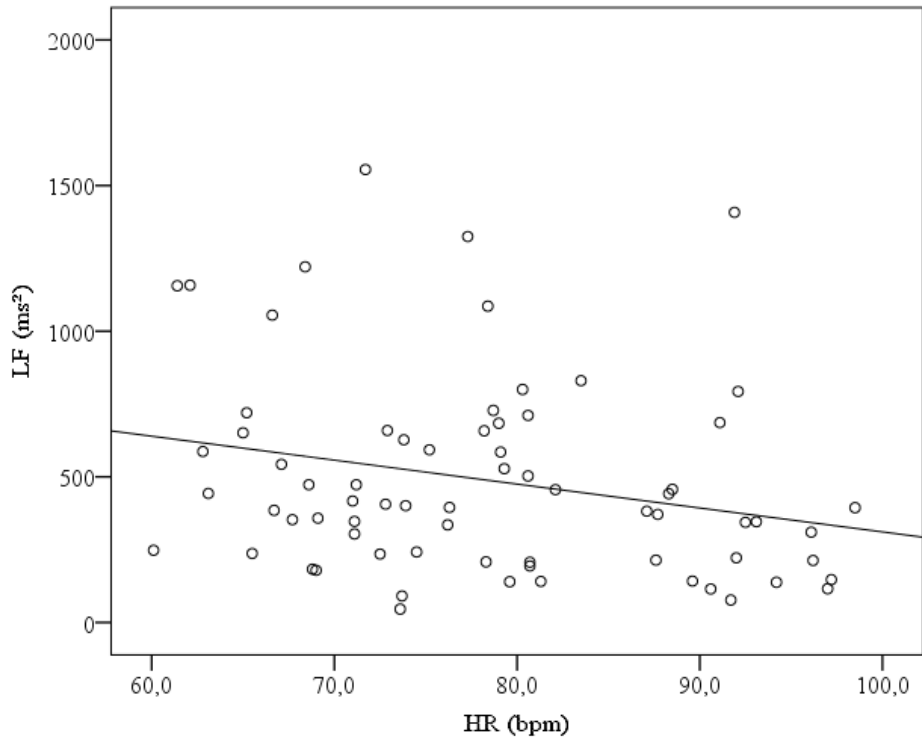
Şekil 4.29. FSH ile E2 korelasyonu



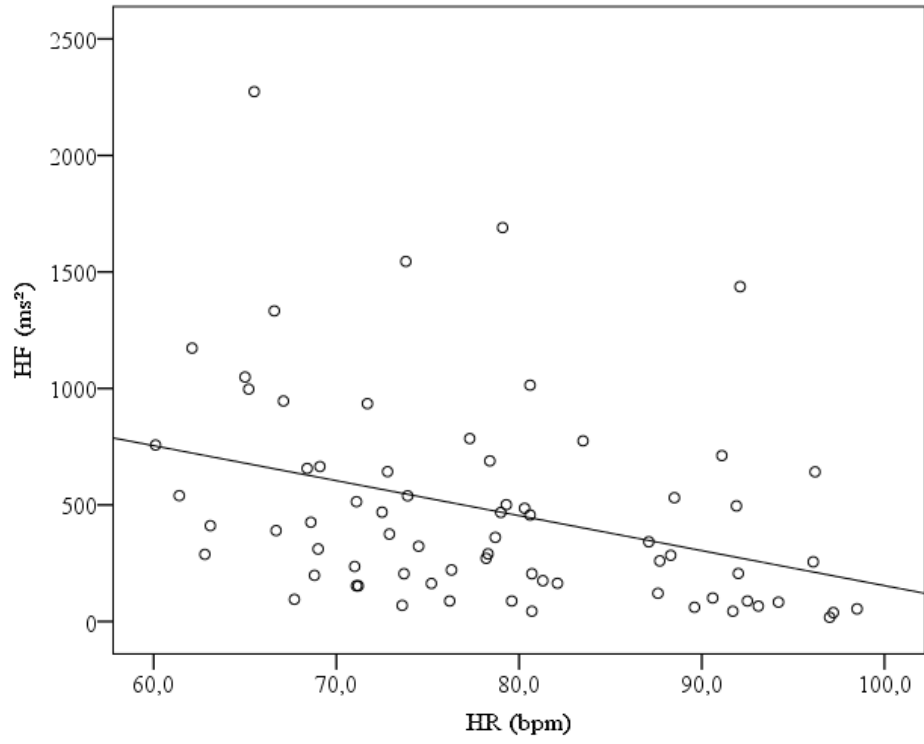
Şekil 4.30. E2 ile Hemoglobin korelasyonu



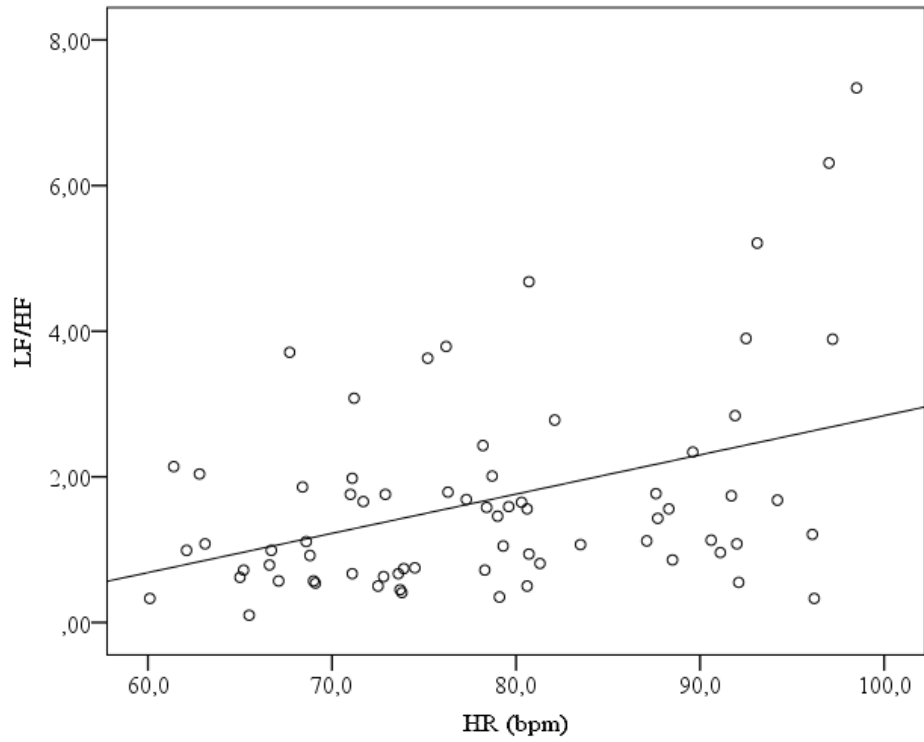
Şekil 4.31. HR ile SDNN korelasyonu



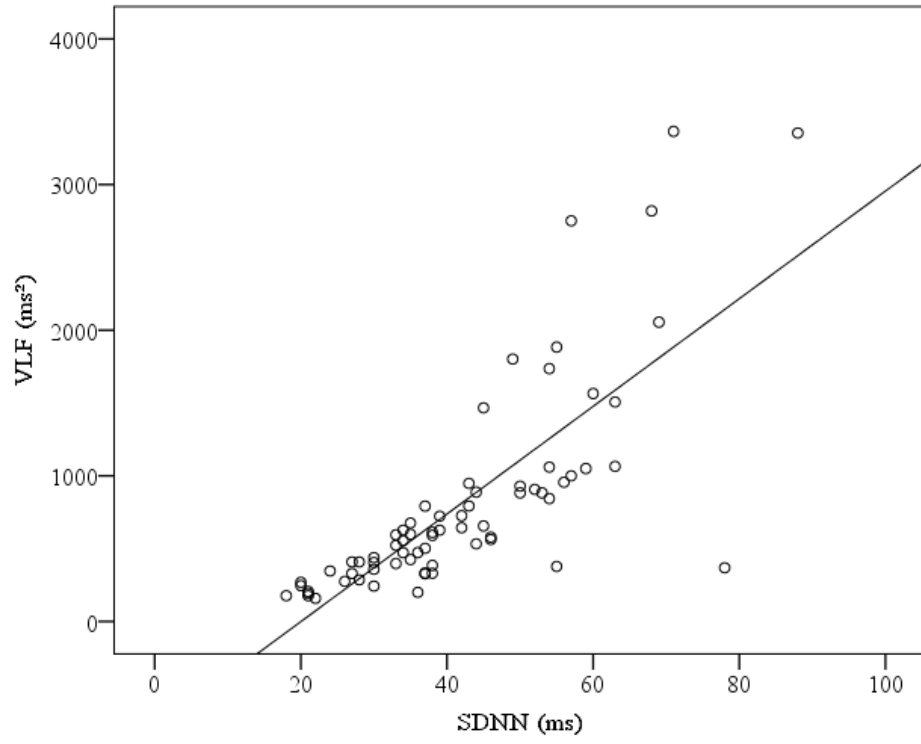
Şekil 4.32. HR ile LF korelasyonu



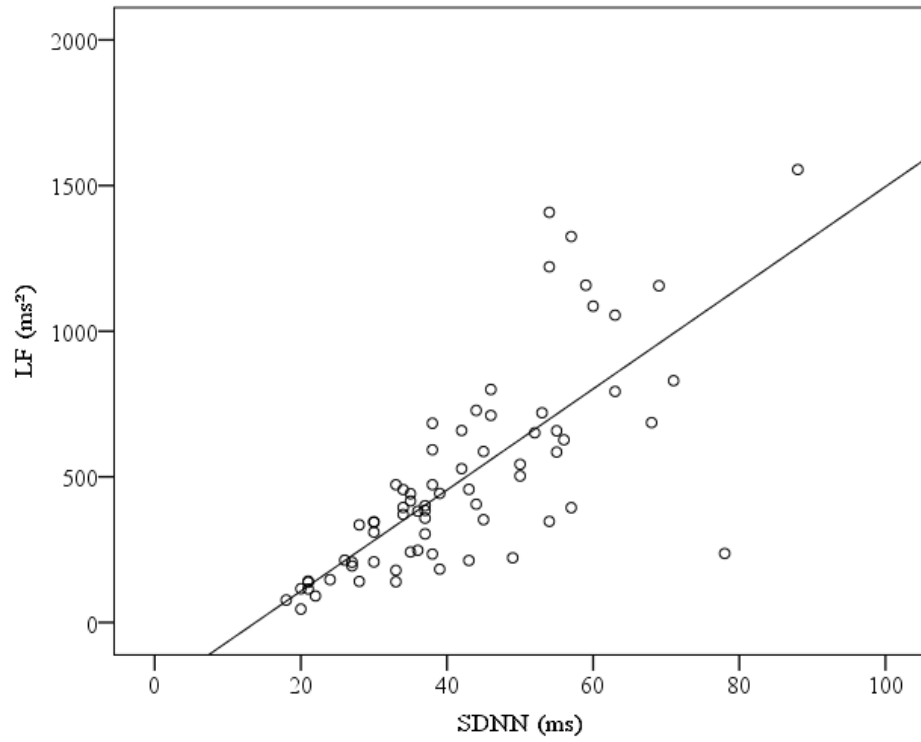
Şekil 4.33. HR ile HF korelasyonu



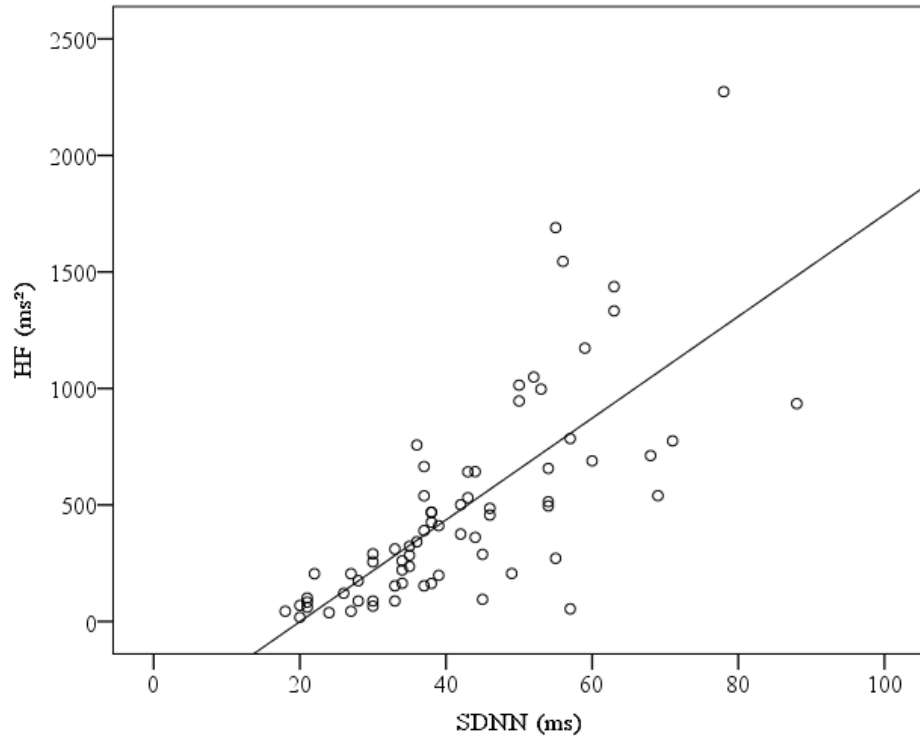
Şekil 4.34. HR ile LF/HF korelasyonu



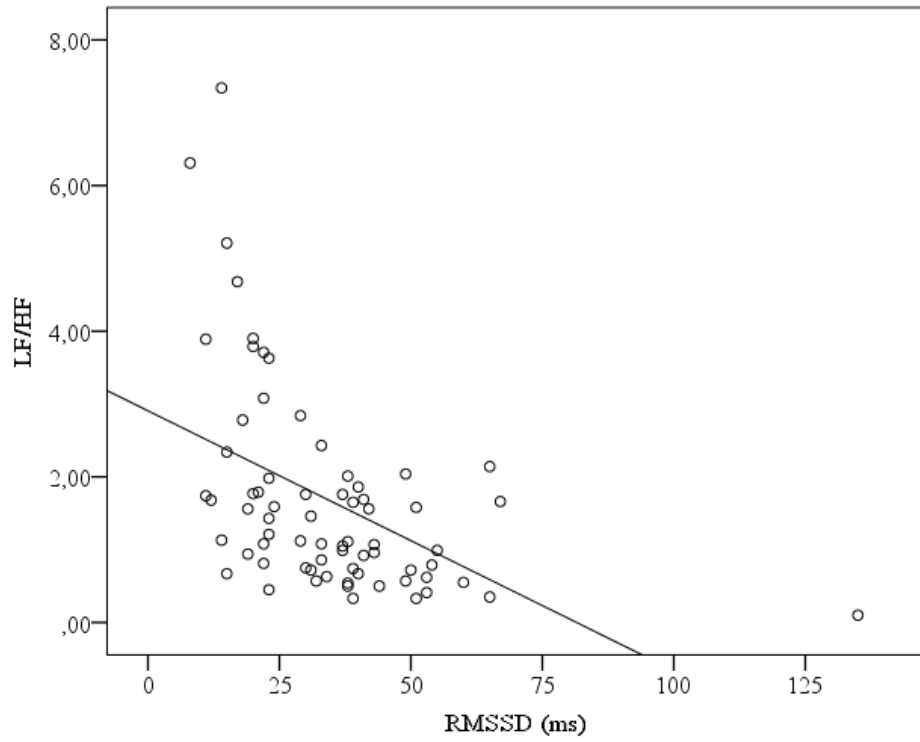
Şekil 4.35. SDNN ile VLF korelasyonu



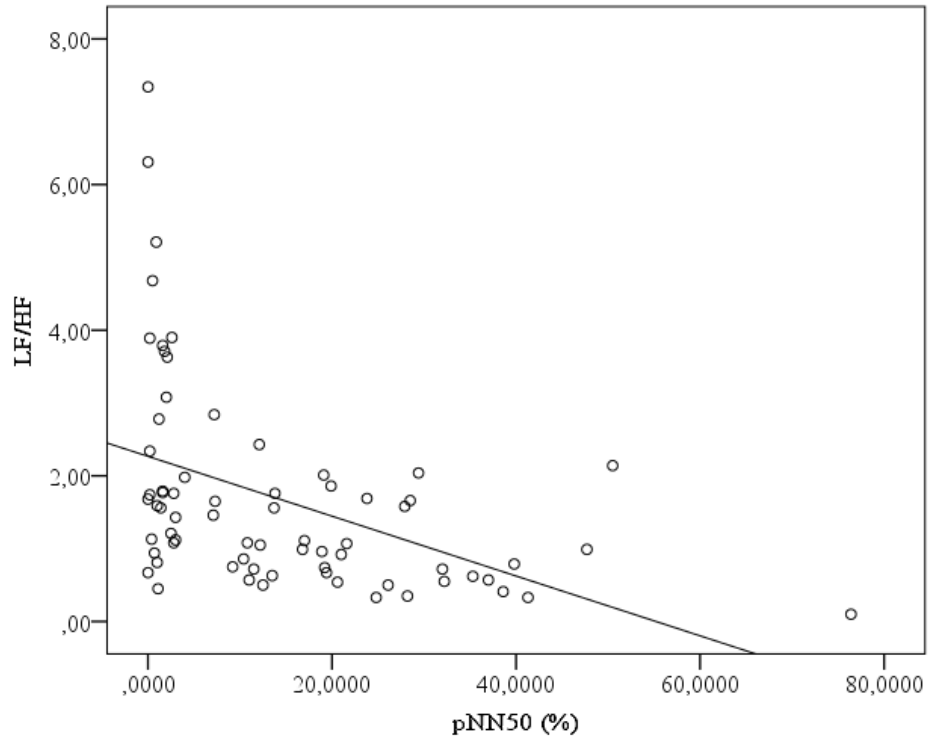
Şekil 4.36. SDNN ile LF korelasyonu



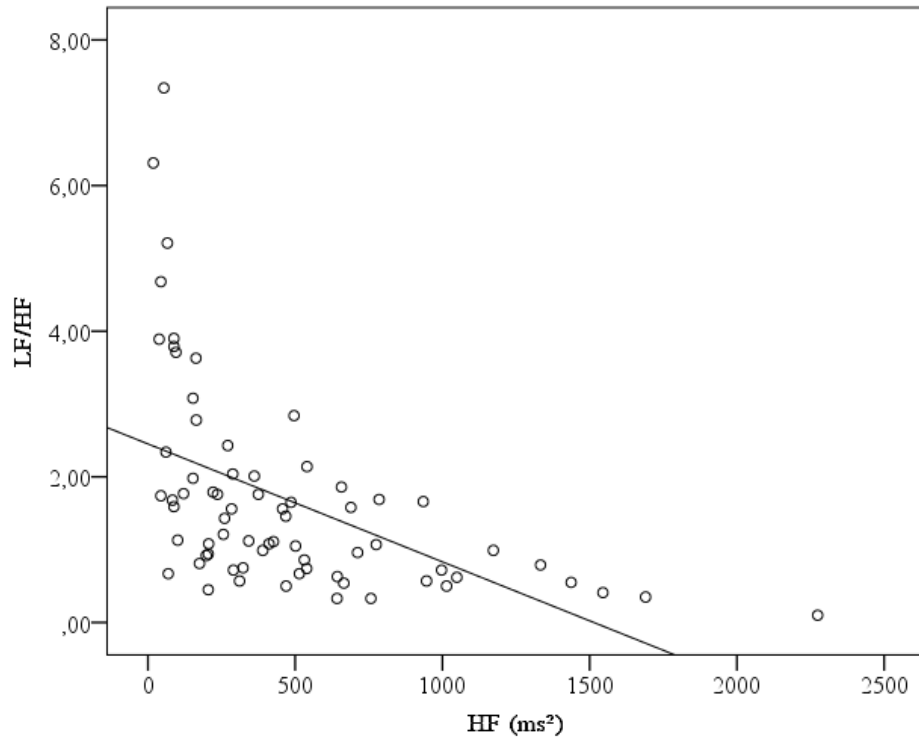
Şekil 4.37. SDNN ile HF korelasyonu



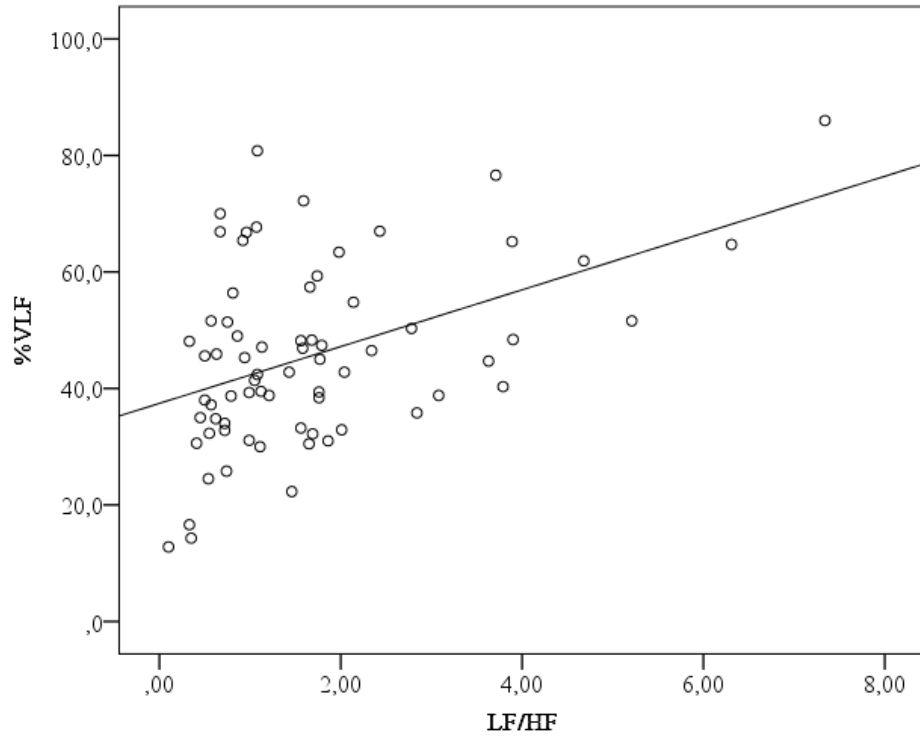
Şekil 4.38. RMSSD ile LF/HF korelasyonu



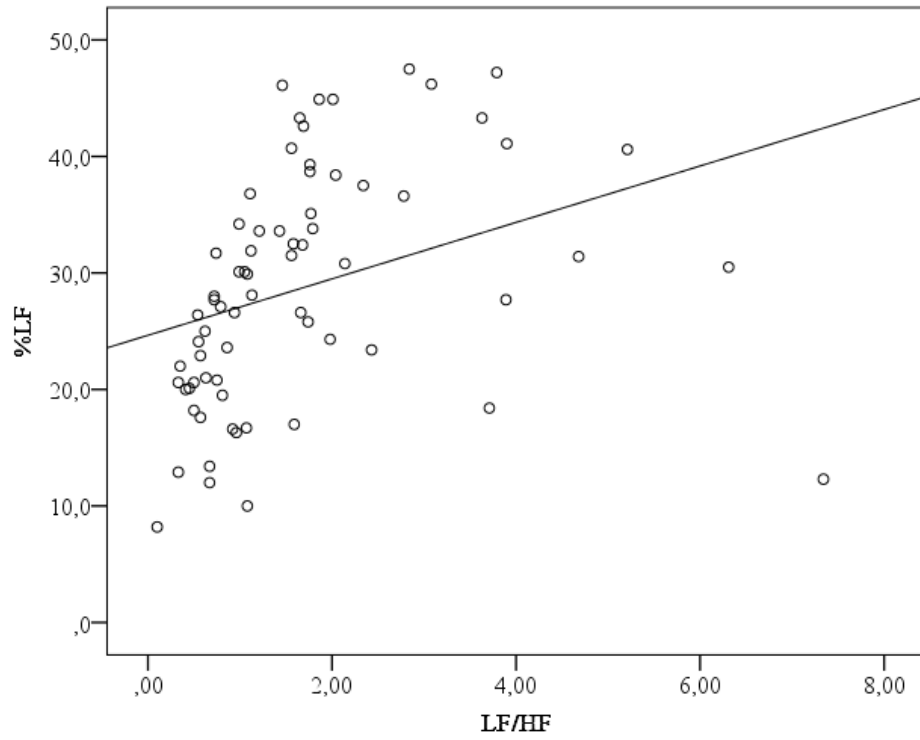
Şekil 4.39. pNN50 ile LF/HF korelasyonu



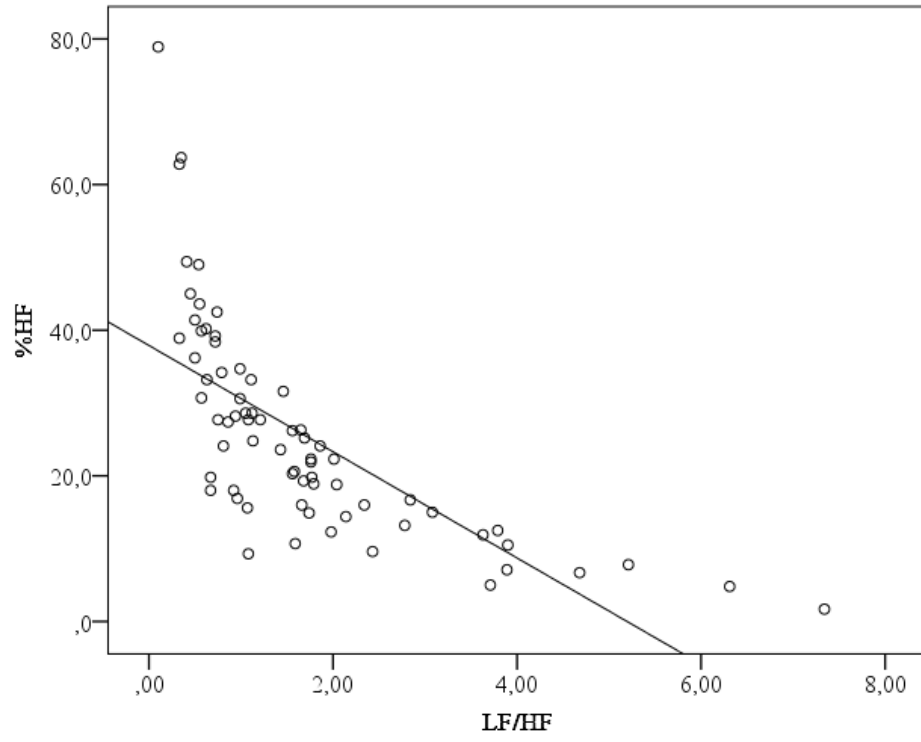
Şekil 4.40. HF ile LF/HF korelasyonu



Şekil 4.41. LF/HF ile %VLF korelasyonu



Şekil 4.42. LF/HF ile %LF korelasyonu



Şekil 4.43. LF/HF ile %HF korelasyonu

5. TARTIŞMA

Mevcut tez çalışmasında anormal uterin kanama hastalığının etiyolojisinde stres eksenlerinin rolü ilk defa olarak incelenmiş ve bu bağlamda, non-invazif bir teknik olan kalp hızı değişkenliği yöntemi kullanılarak otonom sinir sistemi aktivitesi ortaya konmuştur. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, söz konusu hipotezi destekleyecek nitelikte olmadıkları belirlenmiştir. Anormal uterin kanama etiyolojisinde anatomik, endokrinolojik, otoimmün, immünolojik ve metabolik sebepler belirtilmekle beraber hastaların büyük bölümünde tüm tanısal tetkiklere rağmen altta yatan neden ortaya çıkarılamamaktadır. DUK'un kanıtlanmış nedeni olmasa da stresin menstrüel siklus bozukluklarına yol açtığı göz önünde bulundurulduğunda, stresin hipotalamo-hipofiz-ovaryen aksı etkileyerek DUK'a neden olabileceği öne sürülebilir (234, 235). Fakat mevcut tez çalışması, multifaktöriyel etiyolojiye sahip olan DUK'ta otonom sinir sisteminin rolünün bulunmayabileceğine ilişkin kanıtlar sunmuştur.

Kalp hızı değişkenliği, yalnızca OSS fonksiyonun belirlenmesi ve sempato-vagal dengenin indirekt olarak ortaya konmasını sağlamamakta, aynı zamanda sağlıklı olma durumuyla da ilişkilendirilmektedir. Bu bağlamda, kalp hızı değişkenliği kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü olup kardiy-respiratuvar sistem hastalık riskinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında bazı hastalıkların tanısını ve klinik gidişini tahmin etme amaçlı da kullanılabilir. İnme, multipl skleroz, son dönem böbrek hastalığı, neonatal stres, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati, kalp kapak hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, fetal distres, preeklampsi ve konjestif kalp yetmezliği gibi birçok hastalıkta klinik kullanımı değerlendirilmiştir (14-17).

Azalmış KHD, artan sempatik ve azalmış vagal modülasyon ile ilişkilendirilmektedir (236, 237). Sağlıklı bir bireyin kalbi belli bir hızda ve devamlı aynı tempoda çalışmaz. Vücudun ihtiyacına göre kalp atımı kendine özgü intrinsek bir sinirsel kontrolün yanı sıra sempatik ve parasempatik sinirler (sempatovagal sistem) tarafından denetlenir. Sağlıklı bireyde, OSS düzenli çalışıyorsa yüksek KHD değerleri beklenir. Düşük veya azalan KHD ise genellikle OSS'deki bir problemi işaret eder. Mevcut tez çalışmasından elde edilen veriler ise, kalp hızı değişkenliği ölçütleri DUK ve

kontrol grubu bireylerde benzer olduğu için, DUK hastalarında OSS ile ilgili bir olumsuzluk bulunmadığına işaret etmektedir.

Bazı fizyolojik durumlar da KHD'yi etkileyebilir. Önceki araştırmalar yaşı, KHD'nin temel belirleyicisi olduğunu ve yaşla birlikte KHD'nin azaldığını göstermektedir. Androjenler ve östrojenler OSS fonksiyonunu, dolayısıyla KHD'yi etkileyebilir. Önceki çalışmalar KHD'de cinsiyete bağlı farklılıklar bildirmiştir. KHD spektral indekslerinin yaş, ırk ve cinsiyet ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Artan yaşla birlikte parasempatik ve sempatik spektral güç bileşenleri azalır. Bu durumun, yaşlı yetişkinlere kıyasla daha gençlerde; erkeklere kıyasla kadınlarda ve beyazlara kıyasla siyahilerde kardiyak aritmilerden nispi bir koruma sağladığı düşünülebilir (238, 239). Mevcut tez çalışması, aynı cinsiyet üzerinde yapılmış olup kontrol grubu kadınlar da DUK hastalığına sahip kadınlarla aynı yaş gruplarından seçildiği için cinsiyet, ırk ve yaşı sonuçları olumsuz etkileme olasılığı gözardı edilebilir.

Fiziksel ve mental stres, egzersiz, solunum ve metabolik değişikliklere bağlı olarak kalp hızında değişiklikler olabilir. Sağlıklı bireylerde KHD sirkadyen bir ritme sahip olup, geceleri artarken, gün içerisinde azalma gösterir. KHD'nin düşmesi, parasempatik tonusun azaldığının sempatik aktivitenin ise yükseldiğinin göstergesidir. Klinik araştırmalarda kronik yorgunluk, psikiyatrik hastalıklar, anksiyete, depresyon, fibromiyalji sendromu, zor ve stresli çalışma koşulları olan bireylerde KHD'nin azaldığı bildirilmiştir (240). Özetle; sağlıklı bir insanda yüksek KHD, uyum yeteneğinin bir göstergesi olurken; düşük KHD organizmanın stres gibi durumlara uygun yanıtlar veremediğinin bir göstergesi olabilir. Elde edilen bulgular, DUK'lu kadınlarda böyle bir uyum sorununun da bulunmadığını göstermektedir.

Bu çalışmada DUK tanılı kadınlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KHD'nin frekans bağımlı parametreleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. KHD, OSS'nin sempatik ve parasempatik komponentlerinin nitelik ve nicelik olarak değerlendirilmesini sağlar. Östrojen pek çok organı etkilerken aynı zamanda OSS'yi de etkilemekte ve otonom dengenin sağlanmasında rol almaktadır. Bu durum menstrüel siklusun fazlarındaki OSS değişiklikleri üzerine olan ilgiyi artırmış ve menstrüel siklusun OSS üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Luteal dönemde yapılan bazı çalışmalar sempatik aktivitede artış raporlarken (241, 242), bazı çalışmalarda da herhangi bir değişiklik olmadığı ifade edilmiştir (243). Bu tez çalışmasında DUK'u olan ve düzenli adet gören kadınlarda endojen östrojen,

progesteron, FSH ve LH hormon seviyelerine foliküler fazda ölçülmüş, söz konusu parametreler açısından da DUK ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Mevcut çalışma ile uyumlu olarak Leicht ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da düzenli adet gören kadınlarda endojen östrojen (17 beta östradiol), progesteron, LH ve FSH hormon seviyeleri ile KHD incelenmiş, çalışma sonuçlarında menstrüel fazlardaki hormonal değişikliklerin kardiyak otonomik kontrol üzerine belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (244). Benzer şekilde Yazar ve Yazıcı adlı araştırmacıların yaptığı bir çalışmada ise menstrüel siklusun, KHD'nin yanı sıra kalp hızı düzelmesi (HRR: Heart rate recovery) üzerine etkisine de bakılmış ancak menstrüel siklus fazları ile bu OSS parametrelerinde herhangi bir anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Fakat bu çalışmada hormon düzeylerine bakılmamıştır (245). Tada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalara 24 saat EKG monitorizasyonu yapılmış, sonuç olarak menstrüel siklusun fazlarına göre farklılık bulunmasına rağmen bu farklılıkların menstrüel siklusa yine değişiklik görülen yeme, içme, uyku ve fiziksel aktiviteden bağımsız olmadığı ifade edilmiştir (243). Normal menstrüel siklus ile ilgili çalışmaların yanı sıra OSS parametreleri – KHD'nin araştırıldığı hastalıklar da vardır ki bunlardan biri premenstrüel disforik bozukluktur (PDB). PDB, luteal fazda izlenen ciddi iritabilite ve deprese duygu-durum ile karakterizedir ve bu durum foliküler fazda görülmemektedir. Bu çalışmada PDB grubunda KHD ve vagal tonusta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bir azalma saptanmıştır (246). Goldstein ve arkadaşları, luteal fazda foliküler faza kıyasla artmış plazma katekolamin düzeyi bildirmiş ve bu da menstrüel siklusun farklı fazları sırasında kardiyak otonomik inervasyonda değişiklik olduğunu düşündürmüştür (247). Çalışmalarda menstrüel siklusun farklı fazlarında elde edilen farklı KHD değerlerinin serum gonadotropin değerlerinden daha çok, menstrüel siklusun farklı dönemleri arasındaki yeme, içme, uyku ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı farklılıklarından ve plazma katekolamin düzeylerinden kaynaklandığı düşündürmektedir.

Bu tez çalışmasında OSS aktivitesini değerlendirmek amacıyla zaman bağımlı parametrelerden SDNN, RMSSD, pNN50; frekans bağımlı parametrelerden, LF, HF, VLF, LF/HF ve TP bakılmıştır. SDNN ve RMSSD değerinin yüksek olması OSS sağlığının iyi olması ile ilişkilendirilmiştir (230). TP, SDNN ve CV%; KHD'nin genel belirteçlerinden biri ve genel sağlık durumunun iyiliği ile ilişkilendirilmiş olduğundan (248) menstrüasyon süresi uzun olan kadınlarda düşük bulunması önemli bir bilgi sunabilir. VLF'nin diğer KHD parametrelerine göre kardiyovasküler hastalık prognozu,

metabolik sendrom ve travmatik beyin hasarından sonra ölüm ile daha ilişkili olduğunun bildirilmiş olması, bu parametrenin aynı zamanda menstrüasyonun uzamasıyla da ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bu tez çalışmasında DUK, zaman-bağımlı KHD parametrelerini etkilememiş ve elde edilen SDNN ve RMSSD değerleri, DUK'lu hastalarda OSS'nin etkilenmediğini göstermiştir. DUK, frekans-bağımlı KHD parametrelerini etkilememiş ve çalışmada elde edilen TP değeri, DUK'lu hastalarda OSS'nin etkilenmediğini göstermiştir. LF/HF oranı OSS'nin sempatik ve parasempatik lifleri arasındaki ilişkiyi gösteren sempato-vagal dengenin ölçümünü yansıtır. LF değeri, özellikle de LF norm, sempatik aktiviteyi yansıtırken; HF değeri parasempatik aktiviteyi yansıtmaktadır (232). Bu nedenle, HF değerinin düşük olması anksiyete, stres ve yorgunlukla ilişkilendirilmiştir. Çalışmanın planlama aşamasında her ne kadar DUK'nın etiolojisinde stres olduğu düşünülse de KHD'de majör stres belirteçleri olarak düşünülen LF, HF ve LF/HF değerlerinin OSS'yi etkilemediği tespit edildi. Elde edilen bulgular, DUK'un etiolojisinde stres eksenlerinden OSS aktivitesinin önemli olmadığını göstermektedir.

Sotnikova ve arkadaşlarının (2008) DUK ve OSS ile ilişkili yaptığı çalışmada hastalar DUK'a bağlı belirgin anemi tablosu mevcut olduğundan, tüm değişkenler aneminin kalp atım hızını artırmasından etkilenmiştir (249). Oysa mevcut çalışmada, belirgin anemik bir tablo mevcut değildi (hemogloblin düzeyi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir) ve kalp atım hızı gruplar arasında benzerdi (79 ve 76 atım/dak). Bu nedenle, mevcut çalışmada DUK'un KHD üzerine etkileri anemi tablosunun etkileriyle kapatılmamıştı. Mevcut tez çalışması, anemi gibi bir eşdeğişkenin ve buna bağlı kalp atım hızında farklılıkların etkilerinin bulunmadığı durumlarda DUK ile kontrol grubu arasında KHD farklılıklarının da olmadığı belirlenmiştir. Sotnikova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHD incelendiğinde, kalp atım hızının yaştan ilerlemesiyle düştüğü belirlenmiştir. Yaştan ilerlemesiyle birlikte metabolizmanın düşmesi, kalp hızının düşmesine yol açmış olabilir, ayrıca pNN50, % CV gibi zaman bağımlı parametreler ile TP, VLF, LF gibi frekans bağımlı parametreler yaştan ilerlemesiyle beraber azalmıştır. KHD parametrelerinden pNN50, % CV ve TP gibi parametrelerin yüksek olması sağlamlık durumuyla ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda, yaştan ilerlemesiyle birlikte bu parametrelerin düşmesi, sağlığın da kötüye doğru gidebileceğine işaret etmektedir. Nitekim düşük KHD; kaygı bozukluğu, depresyon, post-travmatik stres bozukluğu, alkol bağımlılığı gibi psikolojik sorunlarla ilişkili

olduğu gibi (250, 251) kanser (252), diyabet (253) ve obezite (254) gibi metabolik hastalıkların gelişimiyle de ilişkilendirilmiştir. Mevcut tez çalışmasında ise, DUK grubu ile kontrol grubunun yaşları eşleştirilmiş ve böylece yaşa bağlı olarak görülmesi muhtemel KHD değişiklikleri engellenmiştir. Bu açıdan yaklaşıldığında, mevcut tez çalışmasında DUK'un KHD üzerine etkileri yaş gibi bir eşdeğişkenin etkilerinden arındırılmıştır.

VLF ise diğer KHD parametrelerinden farklı özelliklere sahiptir (255). VLF'nin, renin-anjiyotensin sistemiyle ilişkili olduğu (256, 257) ve kardiyovasküler hastalıkların prognozuyla da daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (258). Önceki çalışmalarda VLF yaştan ilerlemesiyle birlikte düşmüştür. Bu da yaşı ilerleyen kadınlarda, sağlığın kötüye gitmeye başlayabileceğine işaret edebilir. Nitekim düşük VLF; metabolik sendrom gelişimi, travmatik beyin hasarı sonrası ölüm gelişimi ve kronik enflamasyonla ilişkilendirilmiştir (255, 259-263). Bununla beraber, VLF'nin bu hastalıklarla ilişkisinin nedeni tespit edilememiştir (255). Mevcut tez çalışmasında VLF'de yaştan ilerlemesiyle anlamlı bir düşüş izlenmemiş olması DUK'lu kadınlarda sağlığın tek başına DUK'a sekonder olarak kötüye gitmediğini göstermektedir. Ayrıca mevcut çalışmamızda hasta ve kontrol grupları aynı yaş aralığında dengelenmiş olması sebebiyle yaş ile KHD parametreleri değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

OSS parametreleri-KHD araştırılan diğer bir hastalık grubu da PKOS'lu kadınlardır. PKOS kronik anovülasyon, hiperandrojenizm, hirsutizm, obezite, subfertilite ve insülin direnci bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Birkaç iyi belgelenmiş risk faktörünün varlığına rağmen bu sendromdaki kardiyak tutulum tam olarak araştırılmamıştır ve PKOS'taki kardiyak OSS fonksiyonları ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Ji ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PKOS'lu kadınlarda sempatik modülasyonun artabileceğini vurgulasa da gruplar arasındaki VKİ ve kan basıncı (KB) dengesizliğinin KHD'yi etkileyip etkilemediğini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ji ve arkadaşları, hasta ve kontrol gruplarını VKİ ve KB açısından dengelemiş olup gruplar menstrüel siklusun aynı fazında değerlendirilmiş olmasına rağmen iki grup arasında KHD parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (263-265). Söz konusu parametrelerin KHD'yi etkiledikleri bilindiğinden, elde edilen bulgular, bu tür standardizasyonların önemli olduğunu göstermektedir (266, 267).

PKOS'lu kadınlarda kardiyak otonomik kontrolü araştıran önceki çalışmalar esas olarak KHD üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların çoğuna aşırı kilolu veya bozulmuş glukoz metabolizması olan PKOS'lu kadınlar dahil edilmiştir. PKOS'lu kadınlarda KHD değişikliğinin nedeni, merkezi obezite ve insülin rezistansı gibi eşzamanlı metabolik anormalliklerle ilişkili olabilir. Bu nedenle Yıldırım ve arkadaşları, PKOS'lu normal kilolu kadınlarda KHD'yi ve normal glukoz metabolizmasını yaşa uygun sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. PKOS'lu kadınları kontrol grubundaki kadınlarla uygun bir şekilde karşılaştırabilmek için ve bu bağlamda da ovaryum hormonlarının otonom fonksiyon ve KHD üzerindeki etkisinden kaçınmak için kontrol deneklerinde menstrüasyonun foliküler fazında, PKOS grubunda ise amenoreik dönemde yapılmıştır (268). Bu çalışma; KHD'nin normal kilolu insülin direnci olmayan PKOS'lu kadınlarda değişmeyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yine bazı çalışmalarda obezitenin sempatik aktivitede artışa neden olduğu belirtilmektedir (269). PKOS'ta sempatik sinir sistemi aktivitesinin genel bir artış gösterme eğiliminde olması, olumsuz bir durum olarak düşünülebilir. Çünkü sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artış obezite, hiperandrojenizm, hirsutizm, subfertilite ve insülin direnci bozukluğu gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, DUK'ta sempatik sinir sistemi aktivitesinin kontrol grubuyla benzer olması DUK hastalarında genel sağlık durumunun kötü olmadığı yorumuna neden olabilir. Nitekim PKOS hastalarında zamanla obezite, infertilite, endokrinolojik bozukluklar görülürken, DUK hastalarında böyle bir bildirim bulunmaması da bunu indirekt olarak desteklemektedir.

PKOS'ta sempatik aktivitenin artışı, önceki çalışmalarda katekolaminler ve bunların metabolitleri ölçülerek araştırılmıştır. Shoupe ve arkadaşları ve Yoshino ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda noradrenerjik aktivasyon artışıyla uyumlu olarak idrarda 3-metoksi-4-hidroksi-fenilglolikol seviyesinde azalma olduğunu bildirilmişlerdir (270, 271). Stener-Victorin ve arkadaşları PKOS'lu kemirgenlerde yaptıkları çalışmada, alfa 1 adrenal reseptör mRNA düzeyinin arttığını ve alfa 2 adrenal reseptör mRNA (sempatoinhibitör reseptör) düzeyinin azaldığını, böylece sempatik sistemin aktive olduğunu göstermişlerdir (272). Bu da bize sempatik sistemin PKOS'lu hastalarda daha aktif olduğunu gösterir. VKİ ve KB karşılaştırmalı kontrol gruplu çalışmalar OSS ile PKOS'un karakteristik bulgularını analiz etmeyi sağlayabilir. Ayrıca Lara ve arkadaşları PKOS'lu sıçanlarda intraovaryen sinir büyüme faktörü sentezinin, artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir

(273). Sverrisdottir ve arkadaşlarına göre PKOS'lu kadınlar, yaş ve VKİ uyumlu kontrollere göre sempatik sinir sisteminin doğrudan bir ölçüsü olan daha yüksek kas sempatik sinir aktivitesine sahip bulunmuştur (274). Tekin ve arkadaşları PKOS'lu kadınların, sempatik stimülasyonun eşlik ettiği egzersize daha yüksek sistemik kan basıncı yanıtı gösterdiğini raporlamışlardır (275). Yıldırım ve arkadaşları ve Lee ve arkadaşları ise PKOS'lu grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek LF normuna ve daha düşük HF normuna sahip olduğunu bildirmişlerdir (276, 277). Yukarıda bahsedilen çalışmaların aksine De Sá ve arkadaşları PKOS'lu kadınların kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük LF ve HF normu gösterdiğini bildirmişlerdir (278). Ji ve arkadaşlarının çalışmasında ise PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubu arasında anlamlı ölçüde daha yüksek LF, LF normu ve LF / HF oranı mevcuttu. Bu sonuçlar, Yıldırım ve arkadaşları ile Lee ve arkadaşlarını desteklemektedir. PKOS'lu kadınlar daha yüksek LF normuna, yüksek LF / HF oranına ve daha düşük bir HF normuna sahiptir. KHD'ye referansla artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik modülasyonu gösterir (265). Ancak Ji ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Örneğin, oluşturulan gruplar arasında VKİ ve KB dengesizdir, ayrıca KHD ölçümü katılımcıların menstrüasyon döngüsünün belirli bir gününde yapılmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları PKOS'lu kadınlarda sempatik modülasyonun artabileceğini desteklese de gruplar arasındaki VKİ ve KB dengesizliğinin KHD'yi etkileyip etkilemediğini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Yüksek KB olan bireyler, düşük KHD'ye sahip olma eğilimindedir ancak, VKİ'nin KHD üzerindeki etkisi tartışmalıdır (279,280). Bu çalışmada hasta ve kontrol grupları VKİ ve KB açısından dengelenmiş olup gruplar menstrüel siklusun aynı fazında değerlendirilmiş olması nedeniyle iki grup arasında KHD parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Söz konusu parametrelerin KHD'yi etkiledikleri bilindiğinden elde edilen bulgular, bu tür standardizasyonların önemli olduğunu göstermektedir.

2011 yılında Vural ve arkadaşlarının çalışmasında infertil kadınlarda kardiyak OSS fonksiyonları değerlendirilmiş; gruplar arasında VLF, LF, HF, ve LF/HF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır. İnfertil hastalarda da bu tez çalışmasındaki gibi KHD değişmemiştir (281). İnfertilitede stresin rolü önemli olmasına rağmen bir kısım çalışmada KHD üzerine etkiler gözlense de bazılarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (282). DUK'un etiyolojisinde ise stresin rolü

bilinmemektedir. Vural ve arkadaşlarının, fertil ve infertil hasta gruplarında aynı menstrüel dönemde KHD ile OSS değerlendirmesinde SDNN değerlerinde anlamlı azalma saptanmış; bu da kardiyovasküler sistemi etkileyen otonomik bozukluğa dikkat çekmiştir (281). Mevcut tez çalışması ise kardiyak OSS'yi etkileyen olumsuz bir stres durumunun DUK için mevcut olmadığını göstermektedir.

İnfertilitede SDNN'nin düşmüş olmasını olumsuz bir durum olarak değerlendirmek mümkündür. Çünkü düşük SDNN, kardiyovasküler sistemi etkileyen otonomik bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, DUK'ta SDNN'nin kontrol grubuyla benzer olması nedeniyle DUK hastalarında kardiyovasküler sağlık durumunun iyi olduğu kanaatine varılabilir. İnfertilite hastalarında zamanla kardiyak (281), psikolojik (15), metabolik hastalıklar (283) görülürken, DUK hastalarında böyle bir bildirim bulunmaması da bunu dolaylı olarak desteklemektedir.

Özgöçer ve arkadaşları kadınlarda premenstrüel ve menstrüel dönemlerde EKG çekimi yaparak KHD analizi yaptılar. Elde edilen bulgulara göre menstrüel döneme kıyasla premenstrüel dönemde sempatik aktiviteyi ifade eden LF daha yüksek buldular. Ayrıca parasempatik aktiviteyi ifade eden RRNN, HF, %HF parametreleri menstrüel dönemde daha yüksek bulundu. Bu verilere göre premenstrüel dönemde sempatik aktiviteyi yansıtan kalp hızı değişkenleri arttı. Menstrüel dönemde ise premenstrüel döneme göre sempatik aktivite azalmış gözükmemektedir (204). Bu konu ile ilgili literatür incelendiğinde benzer bulguların elde edildiği görülmektedir. Yapılan bir çalışmada menstrüel döngünün luteal fazı ile foliküler fazı, KHD açısından değerlendirilmiş ve luteal fazda sempatik aktivitenin arttığı, menstrüel fazda ise parasempatik aktivitenin daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (284). Başka bir çalışmada ise sempatik sinir sistemi aktivitesinin premenstrüel semptomlar yaşayan kişilerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (285). Erken luteal ve premenstrüel dönemlerde kadınlara farklı duygusal mesajlar içeren resim kartları gösterilerek yapılan bir çalışmada ise premenstrüel dönemde kadınların parasempatik tonusunun azaldığı (HF'nin düştüğü) görülmüştür (286). Dolayısıyla Özgöçer ve arkadaşları premenstrüel dönemde sempatik aktivitenin daha yüksek görülmesini, premenstrüel semptomlardaki artışın bir nedeni olarak görmekte ve KHD farklılıklarının nedeninin premenstrüel stres ile ilişkili olabileceğini söylemektedirler (204).

Mevcut tez çalışmasında ölçümler hem kontrol grubunda hem de DUK grubunda folliküler faza standardize edilmiştir. Bu durum sonuçların güvenilir olması açısından

önemlidir. Nitekim menstrüel fazları karşılaştıran birçok çalışmada KHD parametreleri farklı bulunmuştur. Mevcut tez çalışması, kontrol grubunu içeren çalışmalarda menstrüel fazların standardizasyonunun gerekliliğini vurgulamaktadır.

Mevcut tez çalışmasının güçlü yönleri şunlardır: (1) Non-invazif bir teknik olan KHD kullanılmıştır. (2) Bu teknik tüm katılımcılara aynı kişi tarafından uygulanmış ve böylece farklı yaklaşımlarıyla bulguları potansiyel olarak etkileme olasılığı bulunan kişiler tarafından ölçüm yapılmamıştır. (3) Katılımcıların yaş grupları oldukça benzer tutulmuştur. (4) Kilo ve VKİ skorları benzer tutulmuştur. (5) Katılımcılar benzer kaygı düzeylerine sahip oldukları değerlendirilen aynı sosyoekonomik şartlara sahip bireylerden seçilmiştir. (6) Kayıtlar folliküler faza standardize edilerek hormonal değişimlerin etkileri minimize edilmiştir. (7) Anemi tablosunun bir eşdeğişken olarak KHD'yi etkileme olasılığı minimum düzeyde kalmıştır. Dolayısıyla, böyle bir çalışmada yaygın olarak karşılaşılan çok sayıdaki eşdeğişken (operatör, yaş, kilo, BMI, sosyoekonomik durum, anemik durum, hormonal durum) standardize edilmiş ve bulgularının güvenilirliği artırılmıştır.

Çalışmanın kısıtlı yönlerini ise şunlardır: (1) KHD tekniğinin non-invazif fakat indirekt bir yöntem olmasıdır. Öte yandan, direkt yöntemler (sempatik sinir tellerine prob takılması v.s.) pratik olmadığından otonom sinir sistemi aktivitesini pratik olarak ölçebilecek tek teknik KHD'dir. (2) Otonom sinir sistemi aktivitesinin ölçülmesi, vücuttaki stresin ölçülmesinin tek yolu değildir. Hipotalamo-pituiter-adrenal eksen aktivitesinin ölçülmesi de düşünülebilir. Esasen iki eksen genel olarak birbirinden bağımsız çalıştığı için mevcut tez çalışması, otonom sinir sistemi aktivitesi üzerine odaklanmıştır. (3) Bu tür çalışmalarda, katılımcıların stres düzeylerinin kontrol edilememesi önemli konudur fakat böyle bir uygulama da pratikte mümkün değildir. (4) Çalışmada, katılımcıların subjektif stres algılarının ölçülmemiş olması bir diğer kısıt olarak değerlendirilebilir. Fakat yapılan çalışmalar, subjektif stres algısının objektif stres parametreleri ile genel olarak ilişkili olmadığını göstermiştir (5). Mevcut çalışmada menstrüel kanama miktarı ölçülememiştir fakat hemoglobin düzeyi ölçüldüğü için kanamanın anemiye yol açma olasılığı hakkında fikir edinilmiştir. Elde edilen bulgular menstrüel kanamanın ve şiddetinin çok büyük olmadığına işaret etmektedir. (6) DUK multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğu için her etyolojik faktör potansiyel olarak KHD üzerine farklı etkiye sahip olabilir. İleriki çalışmalarda, benzer etyolojik sorunlara

sahip DUK hastalarında KHD ölçülmesi ve böylelikle DUK etyolojilerinin birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılmasının önemli olabileceği öngörülebilir.



6. SONUÇ

Mevcut tez çalışması, üreme sağlığı açısından önemli bir sorun olan DUK'un etyolojisinde stresin rolünü incelemek üzere yapılmış ve bu bağlamda DUK hastalarında ve kontrol deneklerinde otonom sinir sistemi aktivitesi indirekt olarak KHD ölçümüyle ortaya konmuştur. Oldukça kontrollü bir şekilde yapılan mevcut tez çalışmasında (operatör, yaş, kilo, VKİ, sosyoekonomik durum, anemik durum, hormonal durum), DUK ve kontrol gruplarında KHD parametreleri açısından bir fark bulunmadığı belirlenmiştir.

Elde edilen bulgular incelendiğinde DUK'un, kardiyak otonom sinir sistemi aktivitesini etkilemediği belirlenmiştir. Bu bağlamda, non-invaziv bir belirteç olarak kullanılan kalp hızı değişkenliğinin zaman ve frekans-bağımlı parametreleri kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. KHD parametrelerinin DUK grubunda kontrol grubuyla benzer olması, DUK'nın etyolojisinde stres eksenlerinden biri olan otonom sinir sistemi aktivitesinin önemli bir role sahip olmadığını göstermektedir.

KHD parametreleri yalnızca otonom sinir sistemi aktivitesi hakkında bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda düşük KHD, sağlığın bozulması veya ileride bozulabilmesi veya prognozun kötü olabileceği anlamı da taşımaktadır. Mevcut tez çalışmasında, DUK hastalarında KHD düşük olmayıp sağlıklı kontrollerle benzer bulunduğundan, bu hastalarda genel sağlığın bozulabileceğine ilişkin bir kanıt yoktur.

Mevcut tez çalışmasında, kontrol grubu oluşturulurken yaş ve vücut kütle endeksi DUK grubundaki hastalarla eşleştirilmiş ve her iki grupta veriler menstrüel siklusun foliküler fazında toplanmıştır. Söz konusu parametrelerin KHD'yi etkiledikleri bilindiğinden, elde edilen bulgular, bu tür standardizasyonların önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca, anemi tablosu da KHD'yi etkileyeceğinden, mevcut çalışmada kontrol grubuyla DUK gruplarında hemoglobin düzeyi bakımından belirgin bir farklılık bulunmadığından, bir eşdeğişken olarak aneminin etkileri minimize edilmiştir.

DUK'un etiyolojisi multifaktöriyel olduğu için ve herbir faktör de potansiyel olarak KHD'yi farklı yönde etkileyebileceği için, ileriki çalışmalarda bir veya daha fazla belirli etyolojik faktöre dayalı DUK hastalıklarında KHD ölçümlerinin yapılarak kontrol gruplarıyla karşılaştırılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009; 4: 179e89.
2. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 359e63.
3. NICE. Clinical Guideline 44; Heavy menstrual bleeding 2007. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44FullGuideline.pdf>.
4. Şahmay S. Disfonksiyonel kanamalar. 1.basım, Başkent ofset, Ankara, 1994, s.76-80.
5. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006; 116: 561-70).
6. Matteson KA, Boardman LA, Munro MG, Clark MA. Abnormal uterine bleeding: a review of patient-based outcome measures. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):205-16. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.023. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18635169; PMCID: PMC2746391.
7. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*. 2017 Oct; 39: 46-58. doi: 10.1016/j.arr.2016.10.005. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27810402; PMCID: PMC5411330.
8. Nina M. Harder-Lauridsen, Astrid Rosenberg, Fabiana B. Benatti, Julie A. Damm, Carsten Thomsen, Erik L. Mortensen, Bente K. Pedersen, Rikke Krogh-Madsen. Ramadan model of intermittent fasting for 28 d had no major effect on body composition, glucose metabolism, or cognitive functions in healthy lean men. *Nutrition* 37 (2017) 92–103.
9. Pereira T, Almeida PR, Cunha, JP, Aguiar A. Heart rate variability metrics for fine-grained stress level assessment. *Comput Methods Programs Biomed* 2017, 148: 71-80.
10. Frenneaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 2004, 90: 1248-55.

11. Ozgocer T, Ucar C, Yildiz S. Cortisol awakening response is blunted and pain perception is increased during menses in cyclic women. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Mar; 77: 158-164. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016. 12.011. Epub 2016 Dec 21.
12. Usui H, Nishida Y. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PloS one* 2017, 12: e0182611.
13. Wathen PI, Henderson MC, Witz CA. Abnormal uterine bleeding. *Med Clin North Am*. 1995 Mar; 79 (2): 329-44. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30071-2. PMID: 7877394.
14. Mishra A, Sharma R, Mittal P, Kapoor R, Srivastav S. Evaluating exercise challenge to validate cardiac autonomic dysfunction in lean PCOS phenotype. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019 May 16; 30 (4). doi: 10.1515/jbcpp-2018-0198. PMID: 31095510.
15. Tuncay G, Yıldız S, Karaer A, Reyhani I, Özgöcer T, Ucar C, Karabulut U, Unal S. Stress in couples undergoing assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jun; 301 (6): 1561-1567. doi: 10.1007/s00404-020-05549-8. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32347354.
16. Denisova TG, Gerasimova LI, Pakhmutova NL, Mahesh S, Vithoulkas G. Individualized Homeopathic Therapy in a Case of Obesity, Dysfunctional Uterine Bleeding, and Autonomic Dystonia. *Am J Case Rep*. 2018 Dec 12; 19: 1474-1479. doi: 10.12659/AJCR.913328. PMID: 30538215; PMCID: PMC6298246.
17. Chaswal M, Kapoor R, Batra A, Verma S, Yadav BS. Heart Rate Variability and Cardiovascular Reflex Tests for Assessment of Autonomic Functions in Preeclampsia. *Int J Hypertens*. 2018 Sep 18; 2018:8163824. doi: 10.1155/2018/8163824. PMID: 30319820; PMCID: PMC6167570.
18. Pertynska-Marczewska M, Diamanti-Kandarakis E. Aging ovary and the role for advanced glycation end products. *Menopause* 2017, 24 (3): 345-51.
19. Sooki Z, Shariati M, Chaman R, Khosravi A, Effatpanah M, Keramat A. The role of mother in informing girls about puberty: A meta-analysis study. *Nursing midwifery studies* 2016, 5 (1).

20. Kane L, Ismail N. Puberty as a vulnerable period to the effects of immune challenges: Focus on sex differences. *Behavioural brain research* 2017, 320: 374- 82.
21. Braithwaite EC, Pickles A, Sharp H, Glover V, O'Donnell KJ, Tibu F, Hill J. Maternal prenatal cortisol predicts infant negative emotionality in a sex-dependent manner. *Physiology behavior* 2017, 175: 31-6.
22. Adami S, Agnusdei D, Alt J, Becorpi A, Bogado C, Brandi M, Brincat M, Bruni V, Campagnoli C, Campodonico I. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric* 2005, 8: 99-109.
23. Lennartsson A-K, Kushnir MM, Bergquist J, Billig H, Jonsdottir IH. Sex steroid levels temporarily increase in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *International Journal of Psychophysiology* 2012, 84 (3): 246-53.
24. Speroff L, F.M., Disfonksiyonel Uterus Kanaması. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, 2007. 15 (Lippincott Williams & Wilkins): p. 547-67.
25. Lippincott Williams & Wilkins: p. 547-67.
26. Jonathan S. Berek. *Berek&Novak's Gynecology*. Ankara, Nobel Tıp Kitapevi; 5/2017.
27. Finsterwald C, Alberini CM. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiology of learning memory* 2014, 112: 17-29.
28. Rodriguez ACI, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 2015, 62: 301-18.
29. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55: 699.
30. Lessey, B.A., et al., Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone recep.
31. (Buffet NC, Bouchard P. The neuroendocrine regulation of the human ovarian cycle. *Chronobiol Int*. 2001 Nov;18(6):893-919. PMID: 11777079., Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation. 2021 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28723025).

32. Hall, J.E., et al., Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. 74 (3): p. 600-7.
33. Welt, C.K., et al., Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84 (1): p. 105-11.
34. Kissell KA, Danaher MR, Schisterman EF, Wactawski-Wende J, Ahrens KA, Schliep K, Perkins NJ, Sjaarda L, Weck J, Mumford SL. Biological variability in serum anti-Müllerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Hum Reprod*. 2014 Aug;29(8):1764-72. doi: 10.1093/humrep/deu142. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24925522; PMCID: PMC4093994.
35. Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation. 2021 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28723025.
36. Stocco, C., C. Telleria, and G. Gibori, The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocr Rev*, 2007. 28 (1): p. 117-49.
37. Flowers CE Jr, Wilbron WH. Cellular mechanisms for endometrial conversation during menstrual bleeding. *Semin Reprod Endocrinol* 1984; 2: 3071-341.
38. Tabibzadeh, S., The signals and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodelling. *Mol Hum Reprod*, 1996. 2 (2): p. 77- 92.
39. Karalok, A., Menoraji tedavisinde levonorgestrel salgılayan intrauterin sistem ile oral medroksiprogesteron asetat'ın karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, 2011.
40. Giudice L.C., F.A., The endometrial cycle. Morphologic and biochemical events. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996: p. 271-306.
41. Beksaç S., H.H., Ayhan A., Menstrüel Siklus. *Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji*, 2006. Nobel Tıp Kitapevi: p. 65-95.
42. Apgar, B.S., Dysmenorrhea and dysfunctional uterine bleeding. *Prim Care*, 1997. 24 (1): p. 161-78.

43. Özyüncü Ö, Tanaçan A. Uterus. In: Speroff L, Günalp GS, editors. Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite. Ankara: Güneş tıp kitapçıları; 2014. p. 121-55.
44. Spencer, C. P., and M. I. Whitehead. "Endometrial assessment re-visited." BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 106. 7, 1999, 623-632.
45. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. Fertil Steril 2007; 87 (3): 466-476.
46. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. Int JFertil 1967; 12: 77.
47. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 623. 12. Committee on Practice Bulletins – Gynecology Practise bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive aged women. Obstet Gynecol 2012; 120: 197.
48. 12. Committee on Practice Bulletins – Gynecology Practise bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive aged women. Obstet Gynecol 2012; 120: 197.
49. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med 2011; 29 (5): 383-90.
50. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALMCOEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011; 113 (1): 3-13.
51. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Fertil Steril 2011; 95 (7): 2204-8, 2208.e1-3.
52. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The flexible FIGO classification concept for underlying causes of abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med 2011; 29 (5): 391-9.
53. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:54-65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26803558; PMCID: PMC4970656.

54. Oruç Nİ, Çelik HG, Göksever, , Gündüz N, Yıldırım G. Evaluation of the Patients with Abnormal Uterine Bleeding Based on PALM-COEIN Classification. İstanbul Medical Journal 20, no.5(2019): 477 - 481. Doi: 10.4274/imj.galenos.2019.03780.
55. Şahmay S. Disfonksiyonel kanamalar. Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite, 2.basım, İstanbul: Meta Basım, 1995, s.85.
56. Toz, E., et al., Comparison of classic terminology with the FIGO PALM-COEIN system for classification of the underlying causes of abnormal uterine bleeding. Int J Gynaecol Obstet, 2016. 133 (3): p. 325-8.
57. APGO educational series on women's health issues. Clinical management of abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics, 2006. 8. Prendergast EN, Misch E, Chou YA. Insufficient endometrial biopsy results in women with abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol 2014; 123: Suppl 1:180S.
58. Gartside IB. Ovulation and Sterility in Metropathia Haemorrhagica. Br Med J. 1946 Apr 20;1(4450):604-5. PMID: 20786660; PMCID: PMC2058807.
59. L. Whitaker, H.O.D. Critchley / Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 34 (2016) 54, 65.
60. Davis E, Sparzak PB. Abnormal Uterine Bleeding. 2021 Feb 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30422508.
61. The FIGO Classification System ("PALM-COEIN"). J Gynaecol Obstet 2011.
62. Mutter GL, Nucci, MR, Robboy SJ. Endometritis, metaplasias, polyps, and miscellaneous changes. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed., Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p. 343.
63. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. Am J Surg Pathol 2004; 28: 1057.
64. 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): 180–183. 15. A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? Gynecol Obstet Invest 2004; 58 (4): 212–215.

65. Peterson WF, Novak. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1956; 8: 40-9.
66. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, et al. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 102e8.
67. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 83:705e9.
68. Lieng M, Istre O, Sandvik L, et al. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 465e71.
69. Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D, et al. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts Views Vis Obgyn* 2015; 7: 17e24.
70. Zaloudek C, Hendrickson MR. Mesenchymal tumors of the uterus. In Blaustein's pathology of the female genital tract. Kurman RJ ed. Fifth edition, New York: Springer 2002: 561-573.
71. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, et al. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum Reprod* 2014; 29: 473e9.
72. Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, et al. Sonographic findings in patients with adenomyosis: can sonography assist in predicting extent of disease? *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 379e83.
73. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (1): 100-7.
74. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993; 82 (5): 736-40.
75. 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): 308-11.

76. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(1): 100-107.
77. Ayhan A, Başaran A. Myoma uteri. İçinde: Gomel'in Jinekolojisi, Atar E, Ata B, (Çeviri editörleri). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 181-94.
78. Harma M, Harma M, Serviks uterinin benign hastalıkları, Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, (Çeviri editörleri). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2006: 827-46.
79. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği. Myomların Sınıflaması. http://www.ztsrm.org.tr/pro/egitim/tsrm-derlemeler/infertilite_degerlendirilmesinde_ultrasonografi 15.06.2018.
80. Carabias E, Lopez-Pino MA, Dhimes FP, Vargas J. Prutubal cystic leiomyoma: radiologic analyses. *Eur J Radiol* 1995, 20: 28-31.
81. Rader JS, Binette SP, Brandt TD, Sreekanth S, and Chhablani A. Ileal hemorrhage caused by parasitic uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1990, 76: 531-4.
82. Zaitoon MM. Retroperitoneal parasitic uterine leiomyoma causing unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 1986, 135: 130-1.
83. Rock AJ, Jones WH (eds). *Te Linde's Operative Gynecology* 9th ed. Chap 30. Philadelphia, Williams & Wilkins Lippincott 2003: 753-98.
84. Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T, Maruo T. Upregulation of progesteron of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterin leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 2192-8.
85. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433.
86. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993; 82:736.
87. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003; 101:431.

88. Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett, BM. (Eds), Springer, New York 2010. p. 360-361.
89. Stoenescu VE, Niculescu M, Novac Liliana, et al. Immunohistochemical reaction of the glandular epithelium in endometrial hyperplasia compared to endometrial carcinoma. Rom J Morphol Embryol 2017, 58 (3): 791–800. 27. 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.
90. Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, et al. Fibroids: diagnosis and management. BMJ 2015; 351: h4887.
91. Brohl AS, Li L, Andikyan V, et al. Age-stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma. Oncologist 2015; 20: 433e9.
92. Lavie O, Barnett-Griness O, Narod SA, et al. The risk of developing uterine sarcoma after tamoxifen use. Int J Gynecol Cancer 2008; 18: 352e6.
93. Giuntoli 2nd RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol 2003; 89: 460e9.
94. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 3387e92.
95. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. p.217-33.
96. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105 (2): 109).
97. Levy-Zauberman Y, Pourcelot AG, Capmas P, Fernandez H. Update on the management of abnormal uterine bleeding. Journal of Gynecology and Obstetrics and Human Reproduction 2017; 46: 613–622.
98. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. BJOG 2004; 111 (7): 734-40.

99. Kouides, P.A., et al., Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fertil Steril*, 2005. 84 (5): p. 1345-51.
100. ACOG Committee on Practice Bulletins-- Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72 (3): 263-71.
101. Munro MG. Dysfunctional uterine bleeding: advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001 Oct;13 (5): 475-89. doi: 10.1097/00001703-200110000-00006. PMID: 11547028.
102. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2017; 40: 3-22. 48 43. Bahamondes L, Moazzam A. Recent advances in managing and understanding menstrual disorders. *F1000Prime Reports* 2015; 7: 33.).
103. Koutras, D.A., Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1997. 816: p. 280-4.
104. Mattson, S.K., J.P. Polk, and P. Nyirjesy, Chronic Cervicitis: Presenting Features and Response to Therapy. *J Low Genit Tract Dis*, 2016. 20 (3): p. e30-3.
105. Granberg S, Karlsson B, Wikland M, Gull B. Uterus ve Endometriyum Hastalıklarının Transvajinal Sonografisi. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R, (eds), *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi*, beÇinci baskı, Ulusal Tıp Kitabevi, 2000, s. 851-868.
106. Loffer, F.D., Three-year comparison of thermal balloon and rollerball ablation in treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2001. 8 (1): p. 48-54.
107. Zalud, I., et al., Endometrial and myometrial thickness and uterine blood flow in postmenopausal women: the influence of hormonal replacement therapy and age. *J Ultrasound Med*, 1993. 12 (12): p. 737-41.
108. Granberg, S., et al., Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. 164 (1 Pt 1): p. 47-52.

109. Taskin, S., et al., Transvaginal sonographic assessment of endometrial thickness and endometrial morphology in postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006. 92 (2): p. 155-6].
110. Ferrazzi, E., et al., Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996. 7 (5): p. 315-21.
111. Karlsson, B., et al., Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 172 (5): p. 1488-94.87.
112. Van den Bosch, T., et al., Pain experienced during transvaginal ultrasound, saline contrast sonohysterography, hysteroscopy and office sampling: a comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 31 (3): p. 346-51.
113. Şaar A, Gezer A, Demirkıran F, Benian A, Şimşek Y, Albayrak M, Kösebay D (2004). Endometriyal patolojilerin belirlenmesinde histeroskopinin yeri: Tanısal önemi ve diğer tanısal testlerle karşılaştırılmasında bir üniversite kliniğinin deneyimi. *Jinekoloji ve Obstetrik Derg.*, 18 (2), 74 - 81.
114. Dubinsky, T.J., Value of sonography in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding. *J Clin Ultrasound*, 2004. 32 (7): p. 348-53.
115. Yiğit A, Güzin K, Afşar S, Süer N (2009). Anormal uterin kanamalı premenopozal kadınlarda transvaginal ultrasonografi, salin infüzyon sonografi ve histeroskopi sonuçlarının karşılaştırılması. *Göztepe Tıp Dergisi*, 24 (2), 52-58.
116. Bradley, L.D., T. Falcone, and A.B. Magen, Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2000. 27 (2): p. 245-76.
117. Richman TS, Viscomi GN, De Cherney A, et al. Fallopian tubal patency assessed by ultrasound following fluid injection. *Radiology* 1984; 152: 507.
118. Randolph JR, Ying YK, Maier DB, et al. Comparison of realtime ultrasonography, hysterosalpingography and laparoscopy-hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. *Fertil Steril* 1986; 46: 828-32.

119. Deichert U, Schlieff R, Van de Sandt M, et al. Transvaginal hysterocontrastsonography compared with conventional tubal diagnosis. *Hum Reprod* 1989; 4: 418-24.
120. Bonilla-Musoles F, Simon C, Serra V, et al, An assessment of hysterosalpingosonography as a diagnostic tool for uterine cavity defects and tubal patency. *J Clin Ultrasound*. 1992; 20: 175-81.
121. Pasrija, S., S.S. Trivedi, and M.K. Narula, Prospective study of saline infusion sonohysterography in evaluation of perimenopausal and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res*, 2004. 30 (1): p. 27-33.
122. Ryu, J.A., et al., Comparison of transvaginal ultrasonography with hysterosonography as a screening method in patients with abnormal uterine bleeding. *Korean J Radiol*, 2004. 5 (1): p. 39-46.
123. Technology assessment No. 7: Hysteroscopy. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (6): 1486-1491.
124. Babacan, A., et al., Comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathologies. *Int J Clin Exp Med*, 2014. 7 (3): p. 764-9.
125. Julian, T.M., Hysteroscopic complications. *J Low Genit Tract Dis*, 2002. 6 (1): p. 39-47.
126. Bradley, L.D., Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2002. 14 (4): p. 409-15.
127. Chuong CJ, Brenner PF. Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Sep;175(3 Pt 2):787-92. doi: 10.1016/s0002-9378(96)80086-x. PMID: 8828563.
128. Fraser IS. Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding with oral progestogens. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990; 30: 353–356.
129. Richter HE, Learman LA, Lin F, et al. Medroxyprogesterone acetate treatment of abnormal uterine bleeding: factors predicting satisfaction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 37–42.

130. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, et al. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *BJOG* 1995; 102: 401–406.
131. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 1998:CD001016.
132. Anita L. Nelson and Stephanie B. Teal. Medical Therapies for Chronic Menorrhagia. *CME Review Article* 2007; 62: 272-81.
133. Chrisman, Camaryn MD, Riebero, Pricilla BA; Dalton, Vanessa K. MD, MPH The Levonorgestrel-releasing Intrauterine System: An Updated Review of the Contraceptive and Noncontraceptive Uses. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2007; 50 (4): 886-897.
134. McGavigan J.C, Cameron I.T.The LNG-RIS Levonorgestrel System. *Drugs of Today* 2003; 39: 973-84. 70) Mishell DR Jr. Intrauterine devices. In: Bardin CW, ed.*Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. St Louis: Mosby; 1997: 285-92.
135. Luukkainen T.Levonorgestrel releasing intrauterine device. *Ann NY Acad Sci* 1991; 626: 43-9.
136. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004; 291: 1456– 1463.
137. O'Connor H & Magos AL. Endometrial resection for menorrhagia. *N Engl J Med* 1996; 335: 151–156. 135) Sutton C. Hysteroscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 105–137.
138. Pinion SB, Parkin DE & Abramovich DR. Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and resection for dysfunctional uterine bleeding. *Br Med J* 1994; 309: 979–983.
139. O'Connor H, Broadbent JA, Magos AL et al. Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet* 1997; 349: 897–901.

140. Dutton, Caryn MD; Ackerson, Lynn PhD; Phelps-Sandall, Barbara MD Outcomes After Rollerball Endometrial Ablation for Menorrhagia. *Obstetrics & Gynecology*. 2001; 98 (1): 35-39.
141. McGurgan P, O'Donovan P. Second generation endometrial ablation- an overview. *Best Practise&Research Clinical Obstet. and Gynaecol*. 2007; 21: 931-45. 128) Erian J. Endometrial ablation in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 19-22.
142. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolization to treat uterine myomata. *Lancet* 1995; 346: 671-2.
143. Hutchins FL, Worthington-Kirsch R, Berkowitz. Selective uterine artery embolization as primary treatment for symptomatic leiomyomata uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 279-84.
144. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, de Blok S, Birnie E, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1618-29.
145. Carlson KJ. Outcomes of hysterectomy. *Clin. Obstet. Gynecol*. 1997; 40: 939-46.
146. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The main Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994, 83: 556-65.
147. Lacey CG. Benign disorders of the uterine corpus, In: Pernoll ML (ed.) *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 7th ed. New Jersey, Appleton and Lange, 1991: 732-45.
148. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981, 36: 433-45.
149. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The main Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994, 83: 556-65.
150. Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney FA, eds. *Danforth's Obstetrics and Gynecology* 9th ed. Chap 49. Philadelphia, Williams & Wilkins Lippincott, 2003: 869-88.

151. Sehgal N, Haskins AL. The mechanism of uterine bleeding in the presence of fibromyomas. *Am Surg* 1960, 26: 21-3. 158. Faulkner RL. The blood vessels of the myomatous uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1944, 47: 185-97.
152. Gingold JA, Chichura A, Harnegie MP, Kho RM. Perioperative Interventions to Minimize Blood Loss at the Time of Hysterectomy for Uterine Leiomyomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Nov-Dec;26(7):1234-1252.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2019.04.021. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31039407.
153. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM (2009). Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* 91 (1): 201-6.
154. Waxenbaum JA, Reddy V VM. (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30969667. *Anatomy, Auton Nerv Syst* 2020 Aug 10 StatPearls [Internet] Treasure Isl. 2021; (FL).
155. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol Meas*. 2017 May;38(5):R89-R118. doi: 10.1088/1361-6579/aa6782. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304283.
156. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol*. 2016; 6 (3): 1239–78.
157. Tolga K, Lu S, Baygin Ö, Üniversitesi M, Fakültesi T, Anabilim A. Otonom Sinir Sistemi ve Anestezi Autonomic Nervous system and Anesthesia. 2015; 23 (4): 194–200.
158. Koeppen BM SB. *Berne & Levy Physiology*. Elsevier Health Sciences; 2009.
159. Şıvgın V, Kurtipek Ö. Otonom Sinir Sistemi ve Nöromusküler Kavşak. (Şekil 1).
160. Miki K, Yoshimoto M. Sympathetic nerve activity during sleep, exercise, and 187 mental stress. *Autonomic Neuroscience* 2013, 174 (1-2): 15-20.
161. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991, 84: 482-92.

162. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Lellamo F. Heart rate variability explored in the frequency domain: A tool to investigate the link 144 between heart and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2009, 33: 71-80.
163. Malliani A, Pagani M, Montano N, Mela GS. Sympathovagal balance: A reappraisal. *Circulation* 1998, 98: 2640-3. 73. Goldstein DS, McCarty R, Polinsky RJ, Kopin IJ. Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic neural activity. *Hypertension* 1983, 5: 552-9.
164. Wallin BG, Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: Insights from measurement of human sympathetic nerve activity. *Muscle Nerve* 2007, 36: 595–614.
165. Esler, M. Clinical application of noradrenaline spillover methodology: Delineation of regional human sympathetic nervous responses. *Pharmacol and Toxicol* 1993, 73: 243-53.
166. Bellinger DL, Millar BA, Perez S, Carter J, Wood C, ThyagaRajan S, Molinaro C, Lubahn C LD. Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease. *Cell Immunol.* 2008; 252 (1–2): 27–56.
167. Iriki M and SE. Differential control of efferent sympathetic activity revisited. *J Physiol Sci.* 2012; 62: 275–98.
168. Craven J. The autonomic nervous system, sympathetic chain and stellate ganglion. *Anaesth Intensive Care Med.* 2011; 12 (2): 55–7.
169. Loewy AD. Descending Pathways to the Sympathetic Preganglionic Neurons. *Prog Brain Res.* 1982; 57 (C): 267–77.
170. Are the effects of the parasympathetic and the sympathetic systems usually the same or are they the opposite? <https://socratic.org/questions/are-the-effects-of-the-parasympathetic-and-the-sympathetic-systems-usually-the-s> 26 Eylül 2019.
171. Janig W HH. (2000). Specificity in the organization of the autonomic nervous system: a basis for precise neural regulation of homeostatic and protective body functions. *Prog Brain Res.* 2000; 122: 351–367.
172. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG TK. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med.* 2003; 9 (5–8): 125–34.

173. Tsuchihashi K, Yoshihiro T, Aikawa T, Nio K, Takayoshi K, Yokoyama T, et al. Metastatic esophageal cancer presenting as shock by injury of vagus nerve mimicking baroreceptor reflex: A case report. *Med (United States)*. 2017; 96 (49).
174. Özköse Z. Otonom sinir sistemi ve etkili ajanlar. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. 1. baskı. F T, editor. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2010. s259-302 p.
175. LK M. Physiology of autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ*. 2007; 71 (4): 1–20.
176. Arthur G. Tıbbi Fizyoloji. 12. Baskı. İstanbul NTK, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi İstanbul.
177. Güray Ü KŞTkj. Normal Kalp Ritminin Anatomi ve Fizyolojisi. *Türkiye Klin J Intern Med Sci*. 2006; 2 (33): 4–8.
178. Higgins CB, Vatner SF BE. Parasympathetic control of the heart. 1973,25(1):119-55). *Pharmacol Rev*. 1973; 25 (1): 119–55.
179. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports medicine* 2003, 33 (12): 889-919.
180. Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004, 287 (2): R262-71.
181. Johnson TA, Gray AL, Lauenstein J-M, Newton SS, Massari VJ. Parasympathetic control of the heart. I. An interventriculo-septal ganglion is the major source of the vagal intracardiac innervation of the ventricles. *Journal of Applied Physiology* 2004, 96 (6): 2265-72.
182. Ruediger H, Seibt R, Scheuch K, Krause M, Alam S. Sympathetic and parasympathetic activation in heart rate variability in male hypertensive patients under mental stress. *Journal of human hypertension* 2004, 18 (5): 307.
183. 184 Michael S, Graham KS, Davis GM. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals—a review. *Frontiers in physiology* 2017, 8: 301.
184. Boer R De. Determination of baroreflex sensitivity by spectral analysis of spontaneous blood-pressure and heart- rate fluct.

185. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate VIII. patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1963, 87: 814–26.
186. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973, 16: 17–32.
187. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic Care* 1985, 8: 491–8.
188. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF de, Silva E da, Takahashi AC de M, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian J Phys Ther* [Internet]. 2020; 24 (2): 91–102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>.
189. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, Fallen EL, Kennedy HL, Kleiger R. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996.
190. Pereira T, Almeida PR, Cunha JP, Aguiar A. Heart rate variability metrics for fine-grained stress level assessment. *Computer methods programs in biomedicine* 2017, 148: 71-80.
191. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovascular research* 1996, 32 (2): 208-16.
192. M. M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol*. 1998; 13 (1): 36–44.
193. Kazuma N, Otsuka K, Matuoska I, Murata M. Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. *Chronobiol Int* 1997, 14: 597–606.
194. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001, 104: 2024–28.
195. Cohen H, Benjamin J. Power spectrum analysis and cardio vascular morbidity in anxiety disorders. *Auton Neurosci* 2006, 128:1–8.
196. Chandola T, Heraclides A KM. Psychophysiological biomarkers of workplace stressors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 35: 51–7.

197. Freeman R KA. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med.* 1997; 102: 357–64.
198. Hughes JW SC. Depressed mood is related to high-frequency heart rate variability during stressors. *Psychosom Med.* 2000; 62: 796–803.
199. S. Pieper and S. Hammil. “Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin.* 1995; 70 (10): 955–64.
200. Huikuri H V., Stein PK. Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Front Physiol.* 2012; 3 FEB (February): 1–5.
201. No authors listed G. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force Eur Soc Cardiol North Am Soc Pacing Electrophysiol Circ. 1996; 93 (5): 1043–65.
202. M. F. Autonomic changes in patients with heart failure and in post- myocardial infarction patients. *Heart.* 2004; 90 (11): 1248–55.
203. Shaffer F, McCraty R ZC. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart’s anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014; 30 (5): 1040.
204. Özgöçer T, Uçar C, Yıldız S. Otonom Sinir Sistemi Aktivitesinin Premenstrual Sendromla İlişkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2020; 17(2): 167–71.
205. McSaykrs BA. Analysis of Heart Rate Variability. *Ergonomics.* 1973; 16 (1): 17–32.
206. Diricatti G, Sulla A, Mininni S, Vono MC, Chelucci A, Boddi M, et al. Assessment of autonomic function in trained subjects by heart rate spectral analysis. *New Trends Arrhythm.* 1993; 9 (2): 235–8.
207. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Chin A, Epps J, Gordon S, Gornbein J, Harper RM. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy Behav* 2010, 19: 78–81.
208. Kim H-G, Cheon E-J, Bai D-S, Lee YH, Koo B-H. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry investigation* 2018,15(3):235.

209. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987; 59 (4): 256–62.
210. Wallin BG, Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: Insights from measurement of human sympathetic nerve activity. *Muscle and Nerve.* 2007; 36 (5): 595–614.
211. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu SE, Eckberg DL, Edelberg R, Shih WJ, Lin Y, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Hamer RM. Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosom Med* 2003, 65: 796– 805.
212. Rahman, Faisal; Pechnik, Sandra; Gross, Daniel; Sewell, LaToya; Goldstein D. LF Power Reflects Baroreflex Function, Not Cardiac Sympathetic Innervation. *Clin Auton Res.* 2011; 21 (3): 133–41.
213. Heathers JAJ. Sympathovagal balance from heart rate variability: an obituary. *Exp Physiol.* 2012; 97 (4): 556–556.
214. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992, 85: 164–71.
215. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994, 90: 878–83.
216. Hadase M, Azuma A, Zen K, Asada S, Kawasaki T, Kamitani T, Kawasaki S, Sugihara H, Matsubara H. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. *Circ* 145 J 2004, 68: 343–7.
217. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 2005, 33: 1994–2002.

218. Huikuri HV, Niemelä MJ, Ojala S, Rantala A, Ikäheimo MJ, Airaksinen KE. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994, 90: 121–6.
219. Singh RB, Cornélissen G, Weydahl A, Schwartzkopff O, Katinas G, Otsuka K, Watanabe Y, Yano S, Mori H, Ichimaru Y, Mitsutake G, Pella D, Fanghong L, Zhao Z, Rao RS, Gvozdzjakova A, Halberg F. Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int J Cardiol* 2003, 87: 9–28.
220. Bilge AR, Stein PK, Domitrovich PP, Gérard PL, Rottman JN, Kleiger RE, Kulbertus HE, Piérard LA. Assessment of ultra low frequency band power of heart rate variability: validation of alternative methods. *Int J Cardiol* 1999, 71: 1-6.
221. Heathers JA. Everything Hertz: methodological issues in short-term frequencydomain HRV. *Front Physiol* 2014, 5: 177.
222. Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. A circadian rhythm in heart rate variability contributes to the increased cardiac sympathovagal response to awakening in the morning. *Chronobiol Int.* 2012; 29 (6): 757–68.
223. Burr RL. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: a critical review. *Sleep* 2007, 30: 913-9.
224. Yıldırım A, Kabakçı G, Akgül E, Tokgözoğlu L, Oto A. Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002; 7: 60-3.
225. Neves VFC, Silva de Sa´ MF, Gallo L Jr, Catai AM, Martins LEB, Cresceˆncio JC, Perpe´tuo NM, Silva E. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 491–499.
226. Ha JH, Park S, Yoon D, Kim B. Short-term heart rate variability in older patients with newly diagnosed depression. *Psychiatry Res* 2015,226(2-3):484-8.
227. Seda Uğraş, Menstrual Döngü, Egzersiz Ve Stres Yanıtı (Doktora Tezi, İnönü üniversitesi, 2018;47).

228. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
229. Martinelli FS, Chacon-Mikahil MPT, Martins LEB, Lima-Filho EC, Golfetti R, Paschoal MA, Gallo-Junior L. Heart rate variability in athletes and nonathletes at rest and during head-up tilt. *Braz J Med Biol Res* 2005, 38 (4).
230. Heathers JA. Everything Hertz: methodological issues in short-term frequencydomain HRV. *Front Physiol* 2014, 5: 177.
231. Princi T, Parco S, Accardo A, Radillo O, De Seta F, Guaschino S. Parametric evaluation of heart rate variability during the menstrual cycle in young women. *Biomed Sci Instrum* 2005, 41: 340-45.
232. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* 1998, 129: 229–40.
233. Buchner A, Erdfelder E, Faul F, Lang A. G* Power 3.1 manual. Düsseldorf, Germany: Heinrich-Heine-Universität Dusseldorf. 2017.
234. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* 1998, 129: 229–40.
235. Kalantaridou SN, Makrigiannakis A, Zoumakis E, Chrousos GP. Stress and the female reproductive system. *J Reprod Immunol* 2004, 62: 61-8.
236. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
237. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 88–101.
238. Liao D, Barnes RW, Chambless LE, et al. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability—The ARIC study. *Am J Cardiol* 1995; 76: 906–912.

239. Tsuji H, Ferdinand J, Venditti J, et al. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1539–1546.
240. Sgoifo A, Carnevali L, Alfonso Mde L, Amore M. Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress*. 2015;18(3):343-52. doi: 10.3109/10253890.2015.1045868. Epub 2015 May 25. PMID: 26004818).
241. Vannuccini S, Fondelli F, Clemenza S, Galanti G, Petraglia F. Dysmenorrhea and Heavy Menstrual Bleeding in Elite Female Athletes: Quality of Life and Perceived Stress. *Reprod Sci*. 2020 Mar; 27 (3): 888-894. doi: 10.1007/s43032-019-00092-7. Epub 2020 Jan 6. PMID: 3204644).
242. Nagma S, Kapoor G, Bharti R, Batra A, Batra A, Aggarwal A, Sablok A. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function. *J Clin Diagn Res*. 2015 Mar; 9 (3): QC01-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/6906.5611. Epub 2015 Mar 1. PMID: 25954667; PMCID: PMC4413117).
243. Tada Y, Yoshizaki T, Tomata Y, Yokoyama Y, Sunami A, Hida A, Kawano Y. The Impact of Menstrual Cycle Phases on Cardiac Autonomic Nervous System Activity: An Observational Study Considering Lifestyle (Diet, Physical Activity, and Sleep) among Female College Students. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2017; 63 (4): 249-255. doi: 10.3177/jnsv.63.249. PMID: 28978872.
244. Leicht AS, Hirning DA, Allen GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Exp Physiol*. 2003 May; 88 (3): 441-6. doi: 10.1113/eph8802535. PMID: 12719769.
245. Yazar Ş, Yazıcı M. Impact of Menstrual Cycle on Cardiac Autonomic Function Assessed by Heart Rate Variability and Heart Rate Recovery. *Med Princ Pract*. 2016; 25 (4): 374-7. doi: 10.1159/000444322. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26828607; PMCID: PMC5588411.
246. Landén M, Wennerblom B, Tygesen H, Modigh K, Sörvik K, Ysander C, Ekman A, Nissbrandt H, Olsson M, Eriksson E. Heart rate variability in premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Jul; 29 (6): 733-40. doi: 10.1016/S0306-4530(03)00117-3. PMID: 15110922.
247. Goldstein DS, Levinson P, Keiser HR. Plasma and urinary catecholamines during the human ovulatory cycle. *J Obstet Gynecol* 1983; 146: 824–829.

248. Staufenbiel SM, Penninx BW, Spijker AT, Elzinga BM, van Rossum EF. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 2013,38(8):1220-35).
249. Sotnikova LS, Zhdanov VV, Udut VV, Dygai AM. Influence of poetam preparation on the state of autonomic nervous system in patients with severe anemia caused by dysfunctional uterine bleedings. *Bull Exp Biol Med.* 2009 Sep; 148 (3): 508-10. English, Russian. doi: 10.1007/s10517-010-0749-y. PMID: 20396725.
250. Beauchaine TP, Thayer JF. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *International Journal of Psychophysiology* 2015, 98 (2): 338-50.
251. Quintana DS, Guastella AJ, McGregor IS, Hickie IB, Kemp AH. Heart rate variability predicts alcohol craving in alcohol dependent outpatients: Further evidence for HRV as a psychophysiological marker of self-regulation. *Drug alcohol dependence* 2013, 132 (1-2): 395-8.
252. Zhou X, Ma Z, Zhang L, Zhou S, Wang J, Wang B, Fu W. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2016 Oct; 89: 20-5. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.08.004. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27663106.
253. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, Dutheil F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018, 13 (4): e0195166.
254. Strüven A, Holzapfel C, Stremmel C, Brunner S. Obesity, Nutrition and Heart Rate Variability. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 19;22(8):4215. doi: 10.3390/ijms22084215. PMID: 33921697; PMCID: PMC8072942.
255. Usui H, Nishida Y. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PLoS One* 2017, 12 (8): e0182611.
256. Young W. *Williams Textbook of Endocrinology*, Saunders. Elsevier, Philadelphia; 2008.
257. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo HJPiN-P, Psychiatry B. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitaryadrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 2005, 29 (8): 1201-13.

258. Guyton A, Hall J. Textbook of medical physiology, 11th. Elsevier Inc.; 2006.
259. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature reviews neuroscience* 2009, 10 (6): 397.
260. Kirschbaum C, Strasburger CJ, Jammers W, Hellhammer DH. Cortisol and behavior: 1. Adaptation of a radioimmunoassay kit for reliable and inexpensive salivary cortisol determination. *Pharmacology Biochemistry Behavior* 1989, 34 (4): 747-51.
261. Chahal H, Drake W. The endocrine system and ageing. *The Journal of Pathology: 184 A Journal of the Pathological Society of Great Britain* 2007, 211 (2): 173-80.
262. Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology* 2009, 72 (1): 67-73.
263. Wright KD, Hickman R, Laudenslager ML. Hair cortisol analysis: A promising biomarker of HPA activation in older adults. *The Gerontologist* 2015, 55 (Suppl_1): S140-S5.
264. De Sá JCF, Costa EC, Sa Silva E, et al. Analysis of heart rate variability in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 443–7.
265. Ji HR, Woo HL, Park YJ, et al. Characteristics of heart rate variability in women with polycystic ovary syndrome: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (38): e12510. doi: 10.1097/MD.00000000000012510).
266. Liao D, Barnes RW, Chambless LE, et al. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability—The ARIC study. *Am J Cardiol* 1995; 76: 906–912.
267. Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, et al. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006, 29: 607-13.
268. Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, et al. Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 11: 306–12.).
269. Seals DR, Bell C. Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes* 2004; 53: 276-84.
270. Shoupe D, Lobo RA. Evidence for altered catecholamine metabolism in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 566–71.

271. Yoshino K, Takahashi K, Nishigaki A, et al. Further evidence concerning catecholamine metabolism in polycystic ovary syndrome following GnRH administration. *Int J Fertil* 1992; 37: 111–4.
272. Stener-Victorin E, Ploj K, Larsson BM, et al. Rats with steroid-induced polycystic ovaries develop hypertension and increased sympathetic nervous system activity. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 44.
273. Lara H, Dissen G, Leyton V, et al. An increased intraovarian synthesis of nerve growth factor and its low affinity receptor is a principal component of steroid-induced polycystic ovary in the rat. *Endocrinology* 2000; 141: 1059–72.
274. Sverrisdottir YB, Mogren T, Kataoka J, et al. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E576–81.
275. Tekin G, Tekin A, Kılıçarslan EB, et al. Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Cardiol* 2008; 130: 49–55.
276. Yıldırım A, Kabakçı G, Akgül E, Tokgözoğlu L, Oto A. Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002; 7: 60-3.).
277. Lee MJ, Hwang DS, Lee JM, et al. A study on oriental medicine diagnostic application through analysis of heart rate variability in polycystic ovary syndrome females. *J Korean Obstet Gynecol* 2010; 23: 155–63.
278. De Sá JCF, Costa EC, Sa Silva E, et al. Analysis of heart rate variability in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 443–7.
279. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, et al. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1242–7.
280. Antelmi I, De Paula RS, Shinzato AR, et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 381–5.
281. Vural M, Sezen Y, Aydın H, Yıldız A. Kadın İnfrtilitesi İle Kalp Hızı Değişkenliğinin İlişkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 8: 1.

282. Yun AJ, Bazar KA, Lee PY. Autonomic dysfunction may be an under-recognized cause of female fertility disorders. *Med Hypotheses*. 2004;63(1):172-7. doi: 10.1016/j.mehy.2004.02.025. PMID: 15193372.
283. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 May; 29 (4): 498-506. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.014. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25619586.
284. Brar TK, Singh KD, Kumar A. Effect of Different Phases of Menstrual Cycle on Heart Rate Variability (HRV). *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2015;9(10):CC01-4.).
285. Matsumoto T, Ushiroyama T, Morimura M, Moritani T, Hayashi T, Suzuki T, et al. Autonomic nervous system activity in the late luteal phase of eumenorrheic women with premenstrual symptomatology. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2006;27(3):131- 9.
286. Armbruster D, Grage T, Kirschbaum C, Strobel, A. Processing emotions: Effects of menstrual cycle phase and premenstrual symptoms on the startle reflex, facial EMG and heart rate. *Behavioural brain research*, 2018;351:178-7.