



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

**MENORAJİ TEDAVİSİNDE LEVONORGESTREL
SALGILAYAN İNTRAUTERİN SİSTEM İLE ORAL
MEDROKSİPROGESTERON ASETAT'IN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper KARALÖK

Antalya, 2011



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

**MENORAJİ TEDAVİSİNDE LEVONORGESTREL
SALGILAYAN İNTRAUTERİN SİSTEM İLE ORAL
MEDROKSİPROGESTERON ASETAT'IN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper KARALÖK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde ve tez çalışmalarımda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta Sayın Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK olmak üzere, tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mine ÜNER, Prof. Dr. Ömür TAŞKIN, Sayın Prof. Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU, Sayın Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK ve Sayın Doç. Dr. Münire ERMAN AKAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Şu anda aramızda bulunmayan kendisiyle çalışmış olmaktan büyük mutluluk duyduğum hocam Merhum Prof. Dr. Bilal Trak'a Allah' tan rahmet diliyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğin diğer tüm çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca ve uzmanlık eğitimim süresince bana en büyük desteği veren, bugünlere gelmemde emeği çok olan başta annem olmak üzere babama, abime, kardeşime ve desteğini her zaman omuzlarımda hissettiğim sevgili eşim Selen'e teşekkürü bir borç bilirim.

Yaşantıma farklı bir anlam katan canım kızım Pelin'e en derin sevgilerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Terminoloji	4
2.2. Menstrüel Siklus Fizyolojisi	5
2.2.1. Foliküler faz	5
2.2.2. Luteal faz	6
2.2.3. Endometrial değişiklikler	7
2.2.4. Menstrüasyon kanamasında etkili faktörler	8
2.3. Anormal Uterin Kanamalar	10
2.3.1. Organik nedenli kanamalar	10
2.3.2. Disfonksiyonel uterin kanamalar	13
2.3.3. Ayırıcı tanı	15
2.3.4. Anormal kanamaya tanısall yaklaşım	16
2.4. Disfonksiyonel Uterin Kanama (DUK) Tedavisi	17
2.4.1. Medikal tedavi	17
2.4.2. İnvaziv yöntemler	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	60
7. ÖZET	61
8. ABSTRACT	63
9. KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
D/C	Dilatasyon Küretaj
DUK	Disfonksiyonel Uterin Kanama
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Folikül Stimüle edici Hormon
IUGG	İntra Uterin Gelişme Geriliği
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
LNG-RİS	Levonorgestrel Salınımı Yapan Rahim İçi Sistem
LH	Lüteinize edici Hormon
MPA	Medroksiprogesteron Asetat
PBAC	Pictorial Blood Loss Assessment Chart
PID	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PG	Prostaglandin
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynecologists
RİA	Rahim İçi Araç
TCRE	Endometriumun Trans Servikal Rezeksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Modifiye PBAC chart	38
4.1. Hemoglobin değerleri (gr/dL)	42
4.2. Kanama gün sayısı	43
4.3. Günlük ped sayısı	44
4.4. PBAC skoru	44
4.5. Serum Fe	46
4.6. Serum Ferritin	47
4.7. FeBK	47
4.8. Endometrial kalınlık	48
4.9. Hastaların kilogramları	49
4.10. LNG-RİS yan etkiler	51
4.11. MPA yan etkiler	51

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri	36
4.1. Çalışma gruplarının yaş dağılımı	40
4.2. Çalışma gruplarının gebelik sayısı dağılımları	40
4.3. Çalışma gruplarının trombosit sayısı dağılımları	40
4.4. Çalışma gruplarının hemoglobin seviyesi dağılımları	41
4.5. Çalışma gruplarının kanamalı gün sayısı dağılımları	41
4.6. Çalışma gruplarının günlük ped sayısı dağılımları	41
4.7. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Hb seviyeleri	42
4.8. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kanama gün sayısı, günlük ped miktarı ve PBAC skor değişimi	43
4.9. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Fe değişimleri	45
4.10. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ferritin değişimleri	46
4.11. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası FeBK değişimleri	46
4.12. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası endometrial kalınlık değişimleri	48
4.13. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ağırlık değişimleri	49

1. GİRİŞ

Anormal uterin kanama, hastanelerin jinekoloji polikliniklerine başvuru nedenlerinin başında gelir. Sıklıkla reproduktif sistemindeki bir patolojinin göstergesi olan bu klinik durum, bazen diğer sistemlere ait bozuklukların bir belirtisi de olabilir (1). Anormal uterin kanama kadın hayatının tüm evrelerinde, farklı etyolojilere bağlı olarak görülebilir. Anormal uterin kanama ile başvuran kadınların %20'si adolesan dönem, %50'si peri ve postmenopozal dönem, %30'u da reproduktif dönemdedir (2). Anormal uterin kanama prevalansı reproduktif çağda %9-30 arasındadır.

Jinekoloji polikliniğine başvuran hastaların %15-20'si kanama bozuklukları nedeniyle olmaktadır. Jinekolojik operasyonların %25-50'si de bu nedenle yapılmaktadır. Anormal uterin kanamalar; organik nedenli ve disfonksiyonel uterin kanamalar (DUK) olarak iki ana gruba ayrılır. Disfonksiyonel uterin kanamaların %80'ini menometroraji oluşturur (3). Bu şikayetle gelen hastaların %60-70'inde menoraji nedeniyle demir eksikliği anemisi mevcuttur ve %60'ı 5 yıl içinde bu şikayet nedeniyle opere olmaktadır (2).

Menstrüel kanama bozuklukları medikal olduğu kadar aynı zamanda sosyal olarakta sorundur. Çünkü menoraji ile birlikte düşük serum hemoglobin düzeyi (<12g/dl) sık görülmekte ve bu hastaların anemiye bağlı günlük aktiviteleri de etkilenmektedir. Ancak menorajide normal serum hemoglobin düzeyinin de olabileceği bilinmelidir (4).

Anovulatuvar kanamalar DUK'ların önemli bir kısmını oluşturur. Anovulatuvar kanamada rol oynayan mekanizmalar değişkendir. Reproduktif sistemin içerisinde veya dışından kaynaklanan birçok patoloji anovulatuvar kanama şeklinde karşımıza gelebilmektedir. Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene anovulasyonu diğer anormal kanama sebeplerinden ayırt etmek için genellikle yeterlidir.

Herhangi bir malignansiyle ilişkisi olmayan anormal uterus kanaması olan kadınların beklemek, medikal tedavi almak veya cerrahi tedavi almak gibi izleyebilecekleri birkaç yol vardır (5). Tedavinin iki ana amacı vardır; birincisi kronik anovulasyona bağlı olan anormal endometrial büyüme ve gelişimi geri çevirmek, aşırı ve uzun kanamayı önlemektir. İkinci amacı ise sıklık tahmin edilebilir adetleri ve normal süreyi sağlamaktır. Cerrahi tedavi genellikle medikal tedaviye cevap vermeyen

hastalar için tercih edilir (6). Son 20 yıldır en yoğun kullanılan oral progesteronlar pek çok hasta için tedavi edici olmakla beraber bazı hastalarda kanamayı artırmış ve birçok kadın uzun süreli oral ilaç almak istemediği için hasta uyumu düşük olmuştur (7).

Bin dokuz yüz doksan yılında Finlandiya’da geliştirilen ve 2000 yılında tüm dünyada Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-Food and Drug Administration) onayı alarak kullanımı yaygınlaşan Levonorgestrel içeren rahim içi sistem (Mirena®, Lerias OY, Turku, Finland) (LNG-RİS) son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Kontrasepsiyon’un yanında menoraji ve hormon replasman tedavisinde de kullanım endikasyonu vardır. Ayrıca endometrial hiperplaziler, adenomiyozis ve leiomyomalarda da tedavi edici özellikleri olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (7).

Bu çalışmanın amacı; menoraji yakınması ile kadın hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda, medikal tedavi seçeneklerinden LNG-RİS ile oral progesteronlardan medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanımının etkinlik, kullanılabilirlik ve yan etkiler yönünden karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Uterusta meydana gelen anormal kanamalar gebelik ve gebelik dışı organik ve fonksiyonel pek çok nedenle olabilir. Ayrıca kanamanın kaynağı genital sistem dışında gastrointestinal sistem veya üriner sistem de olabilir (8). Anormal uterin kanama ile başvuran kadınların dörtte üçünde sebep mestruasyonda aşırı kan kaybıdır. Menstrüel kan kaybı 80 ml'yi aştığında menoraji olarak kabul edilir. Menorajili kadınların üçte ikisinde de demir eksikliği anemisi gelişir (9). Menoraji reproduktif yaştaki kadınların %5'inde görülür ve jinekologlara başvuran kadınların %12'sini oluşturur (10). Organik bir nedene bağlı olmayan, normal dışı uterus kanamalarına disfonksiyonel kanama adı verilir. Bu nedenle disfonksiyonel kanama tanısı, diğer kanama yapan nedenlerinin ekarte edilmesinden sonra konan bir tanıdır (11). Disfonksiyonel uterin kanamaların %90'ı anovulatuardır ve bunların çoğu 35-45 yaşları arasında görülürler (12). Normal menstrüel kanamanın olabilmesi, over ve uterus endometriumu arasındaki fizyolojik etkileşimin dışında hipotalamo-hipofizer-overyan aksın ve genital anatomisinin normal olmasını da gerektirir. Dolayısıyla uterusdan olan anormal kanamalarda tüm bu yapıların fizyolojileri sorgulanmalıdır (13).

Menstrüel siklusda olan farklılıklar genellikle reproduktif dönemin en uçlarında, adölesanlarda ve menapoz öncesi dönemde görülür. Reprodüktif dönemde menstrüel siklus özellikleri genellikle değişiklik göstermez, fakat total siklus uzunluğu hafif olarak azalır. Genel olarak ortalama siklus süresi en düşük düzeye 40'lı yaşlarında gelir. Ovülasyonlar düzenini kaybettikçe menstrüel siklus uzunluğu artar (14).

Normal bir menstrüel siklus 21-35 gün aralıklarla oluşup bunun 2-6 gününde kanama olmaktadır. Toplam kan kaybı 20-60 cc kadardır. Reprodüktif yaşantının ekstrem noktalarında(menarşdan sonra ve perimenapozal dönem) anovulatuvar veya düzensiz siklusların oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (15). Fakat bazı kadınların adetleri (ortalama %3) 2 günden kısa veya 7 günden uzun olabilmektedir (14). Siklus uzunluğundaki değişiklikler genel olarak foliküler dönemin uzunluğundaki değişiklikleri yansıtmaktadır. Menarştan sonraki birkaç yıl içerisinde luteal faz uzunluğu sabitleşir ve perimenapoza kadar değişmeden kalır (14). Kadınların %1'inden azında 21 günden daha kısa veya 35 günden daha uzun süreli düzenli sikluslar görülebilir. Adet sırasındaki kan kaybının büyük bir bölümü ilk 3 günde olmasından

dolayı adet miktarı süresi uzamadan da fazla olabilmektedir. Adetleri 7 gün veya daha uzun sürenler, kan kaybı miktarı 80 ml üzerinde olanların da araştırılması gereklidir. Bu siklus değişikliklerinden herhangi biri anemiye yol açıyorsa tedavi edilmelidir (14). Kaybedilen kan miktarını belirlemek oldukça zordur. Algılanan ve gerçek kan kaybı miktarı arasındaki korelasyon rölatif olarak zayıftır. Menstrüel piktogramlar menstrüel kan kaybının rölatif olarak basit ve doğru değerlendirilmesini sağlar (14). Ovülasyon zamanında kandaki östrojen düzeyindeki ani düşme sonucu siklus ortasında lekelenme olabilmektedir. İntermenstrüel kanama peryodları tekrar eden kadınlarda intrauterin bir patoloji olabilir bu nedenle araştırılmalıdır.

2.1. Terminoloji

Anormal uterin kanamalar ile ilgili terminoloji ritm bozukluğu, kanama miktarındaki değişiklik, kanama süresinde uzama ve kısalma grupları içerisinde incelenebilir.

2.1.1. Ritm bozukluğu

Polimenore; düzenli aralıklarla 21 günden daha sık adet olan kanamalardır. Genellikle immatür overin gonadotropinlere karşı hipersensitivitesi nedeniyle foliküler faz kısalmıştır.

Oligomenore; 35 günden uzun aralıklarla oluşan sikluslardır.

2.1.2. Kanama miktarında değişiklik

Hipermenore; düzenli aralıklarla olan ancak kanama miktarının 80 ml.'den fazla olduğu kanamalardır.

Hipomenore; düzenli aralarla olan, normal süreli menstruel sikluslarda kanamanın 30 ml.'den az olmasıdır.

2.1.3. Kanama süresinde uzama ya da kısalma

Menoraji; düzenli adet sırasında kanama miktarının 80 ml'den fazla veya kanama süresinin 7 günden fazla olmasıdır.

Metroraji; düzensiz aralıklarla olan sürekli kanamalardır.

Menometroraji; düzensiz aralıklarla olan ve miktar olarak fazla olan kanamalardır.

Amenore; altı aydan fazla veya üst üste 3 siklus menstruasyon olmamasıdır.

Ovulasyon kanaması; iki adet arasında, ovulasyon öncesinde östrojen düzeyinin hızlı düşüşüne bağlı lekelenme tarzında kanamalardır.

Postmenapozal kanama; son menstruasyondan 12 ay sonra görülen kanamalardır.

2.2. Menstrüel Siklus Fizyolojisi

Menstrüel siklus hipotalamus-hipofiz-over eksenini kapsayan nöroendokrin sistemin kontrolündedir. Menstrüel siklusda endometriyumda embryonun implantasyonuna hazırlık amacıyla proliferasyon oluşmaktadır, eğer gebelik ve buna bağlı olarak hızla yükselen insan koryonik gonadotropini (hCG) olmazsa korpus luteum kendiliğinden regrese olur. Bunun üzerine kandaki progesteron düzeyleri düşmeye başlar ve bir çeşit progesteron çekilme kanaması olan menstrüel kanama meydana gelir (14).

Menstrüel fizyolojinin normalden sapması halinde infertilite, tekrarlayan düşükler ve malignite gibi çeşitli patolojiler ortaya çıkabilmektedir. Normal menstrüel siklus incelenen organa göre overyan ve uterin siklus şeklinde iki bölümde incelenebilir. Overyan siklus folliküler ve luteal fazlara, uterin siklus ise bunların karşılıkları olan sırasıyla proliferatif ve sekretuar fazlara bölünebilir. Endometriyumda hormonların etkileri reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Östrojen reseptörü geç proliferatif fazda en fazla iken ovulasyon sonrası tedrici olarak azalır. Glandüler epitelin progesteron reseptör kapsamı sekresyon fazında azalırken stroma ve myometriyumda progesteron reseptör kapsamı aynı kalır (16).

2.2.1. Foliküler faz

Siklusun ilk yarısı foliküler faz olarak adlandırılır fakat folikülogenez önceki siklusun geç luteal fazında başlar ve menstrüel faz boyunca devam eder. Siklusun başında FSH (folikül stimüle edici hormon) düzeyleri yükselmeye başlamakta ve bir grup büyüyen folikül ortaya çıkmaktadır. Bu foliküllerin her biri büyürken artan

miktarlarda östrojen salgılamaktadır ve bununla birlikte endometriyumda proliferasyon oluşmaktadır (15).

Overde bulunan foliküller 1-2 mm çapında primordial foliküllerdir ve erken foliküler dönemde bunların sadece bir kaçı büyümeye devam edecektir, bu olaya seçilme (recruitment) denilir. Ovulasyona uğrayacak olan folikül preantral, antral ve preovulatuvar aşamalarından geçerek olgunlaşmaktadır. Erken antral döneme kadar olan foliküler büyüme hipofizer kontrol altında değildir. Bundan sonra büyümenin devamı ise gonadotropinlerin uyarısına bağlıdır. Foliküler fazın sonuna doğru östrojen ve inhibin'in etkisiyle FSH azalır (17). Foliküler fazın sonunda (ovülasyondan hemen önce) granüloza hücreleri üzerinde FSH'ın uyarısıyla LH (Lüteinize edici Hormon) reseptörleri sayısı artar.

Östrojenin 200-300 pg/ml düzeylerinde 50 saat kadar kalması ön hipofize pozitif feed back etki yaparak LH'nın aniden yükselmesine neden olur. Bu artışın etkisiyle 24-36 saat sonra ovülasyon oluşmaktadır. Ovülasyon, luteal faza geçişi oluşturmaktadır (17).

2.2.2. Luteal faz

Ovülasyon sonrasında graaf follikülün korpus luteuma dönüşmesi ile başlar. Ovulasyondan önce, granüloza hücrelerinin büyüklüğü artmaya başlar ve içerisinde sarı pigment birikir. Korpus luteumdan salgılanan progesteron etkisi ile endometriyumda sekretuar değişiklikler görülür. Böylece endometriyumda embryonun implantasyonuna uygun bir ortam oluşturulur. Korpus luteumun sekretuar aktivitesi LH desteğine bağımlıdır. Luteal fazdaki FSH düzeyi tüm siklustaki en düşük seviyeye ulaşır. Korpus luteumun devamlılığı için FSH gerekli değildir (2).

İzleyen siklusun foliküler gelişiminin başlaması korpus luteumun regresyonuna bağlıdır. Burada önemli olan inhibin-A düzeyindeki düşüşle paralel olarak FSH'nın yükselmesidir. Bu olay menstruel kanamanın başlamasından 2 gün önce başlayarak izleyen siklus için folikül gelişimini başlatır (18). Gebelik oluşmamışsa endometrial dokular, hemolize olmuş kan, prostaglandinler ve bazı mikroorganizmalar ile birlikte menstruel kanama olarak dışarı atılır. Bu kanama süresi normal siklusta 4-6 gün, miktarı 20-80 ml.'dir (18). Korpus luteum fonksiyonu LH bağımlıdır. LH uyarısı kesildiğinde korpus luteum kaçınılmaz bir şekilde gerilemekte ve korpus albicans

halini almaktadır (15). Gebelik oluştuğu takdirde plasental hCG LH etkisini taklit ederek korpus luteumu progesteron salgılamak üzere sürekli olarak uyarmaktadır.

2.2.3. Endometrial değişiklikler

İnsan endometriumdaki siklik değişiklikler Noyes, Hertig ve Rock tarafından 1950’de tanımlanmıştır (15). Bu değişiklikler overlerde siklik olarak üretilen hormonlara cevap olarak oluşmaktadır. Endometrium desidua fonksiyonalis ve desidua bazalisten oluşur. Desidua fonksiyonalis her siklusda proliferen olan ve gebelik oluşmadığı takdirde korpus luteumun da bozulmasıyla menstrüel kanama şeklinde atılan bölümüdür. Desidua bazalis endometriyumun en derin bölümü olup proliferasyona uğramamaktadır. Menstrüasyondan sonra endometrial dokunun yeniden yapılandırılmasını sağlar (15).

2.2.3.1. Proliferatif faz

Vaginal kanamanın ilk günü menstrüel siklusun birinci günü olarak kabul edilmektedir. Proliferatif fazda embryonun implantasyonuna hazırlık amacıyla decidua functionalis’de proliferasyon oluşmaktadır (19). Fonksiyonel tabaka menstrüel siklus boyunca bariz histolojik değişiklikler göstermesine karşın bazal tabaka minimal değişikliğe uğramaktadır (18). Proliferatif fazın ilk birkaç gününde epitel yüzeyi devamlılık kazanır, endometrial glandlar yenilenir. Glandlar başlangıçta düz, dar ve tübüler yapıdadır, zamanla uzar ve genişleyerek kıvrımlar başlar (20). Glandlarda ve stromada östrojen ve progesteron reseptörlerinin en fazla olduğu dönem, proliferasyon döneminin orta ve sonlarıdır (20,21). Proliferatif faz sonunda endometriyum kalınlığı 5-8 mm olur.

2.2.3.2. Sekretuar faz

Proliferatif faz uzunluğu normal olan bir menstrüel siklusun 14. gününde başlamaktadır. Ovülasyondan sonra graaf folikülünün korpus luteuma dönüşmesiyle kandaki progesteron seviyelerin artması ve bunun sonucunda endometriyumda sekretuar değişiklikler başlamaktadır. Sekretuar fazda hücrelerde östrojenin yanında progesteronun da etkileri görülmeye başlanmıştır (15).

Artan progesterona karşı hücrelerde glikojenden zengin vakuoller belirir, glandların lümeninde müşine benzer bir madde belirmeye başlar (20). Sekretuar fazda

stromada postovülatuar 7. güne kadar histojik açıdan değişiklik olmamakta, 7. günden itibaren progresif bir ödem oluşmaktadır. Sekretuar dönemin sonuna doğru stroma ödemi oldukça artmış ve spiral arterler de uzamış ve kıvrıntılı bir hal almıştır. Polimorf nükleer lokositlerin bölgeye göçü menstrüasyonun bir habercisi gibidir. Progesteron, potent östrojen olan östradiolü daha zayıf östrojen olan östrona dönüştüren enzim olan 17p-hidroksisteroid oksiredüktaz enzimini aktivite eder (21). Böylelikle progesteron hem östrojen reseptörlerini azaltır hem de bu enzimatik değişikliklere yol açması sonucunda östrojenin sekretuar endometriyumuna olan etkisini azaltır (21).

2.2.3.3. Menstürasyon

Fertilizasyon ve sonrasında embryonun endometriyuma implantasyonu olmadığı takdirde korpus luteum gerileyerek korpus albicans halini alır ve bunun sonucunda kandaki östrojen ve progesteron seviyeleri ani olarak azalır. Hormonal destekten yoksun kalan endometriyumda çökme, büzüşme ortaya çıkar. Lizozomların etkisiyle ortaya çıkan proteolitik enzimlerin sayesinde endometriyumda lokal bir doku harabiyeti oluşmaktadır. Bu nedenle decidua functionalis dökülmekte fakat decidua bazalis sağlam kalmaktadır (21). Menstrüel kanamadan hemen önce spiral arterlerde şiddetli bir spazm ve vazokonstriksiyon olur. Sonuçta endometriyumda kan akımı bozulduğundan iskemik ve nekrotik değişiklikler görülür (21). Dökülen doku ve kan miktarı östrojenin endometriyum üzerine olan etki süresine bağlıdır (21). Menstrüel kanamanın başlangıcından yaklaşık 20 saat kadar sonra, yani endometrial dökülmenin çoğunluğu oluştuğundan sonra spiral arteriollerde oluşan vazokonstriksiyon ile hemostaz daha da artar. Yaklaşık kanamanın başlangıcından 36 saat kadar sonra da, bir yandan kanama devam ederken bir yandan da endometriyumun bazal tabakasında yenilenme başlar (11).

2.2.4. Menstürasyon kanamasında etkili faktörler

1. Vasküler: Endometriyumdaki büzüşmeyle birlikte spiral arterlerde vazokonstriksiyon ve vasküler zedelenme meydana gelir. Menstürasyon sonlanmasındaki klasik kavramlar esas olarak değişmemiştir; esas rolü vasküler olaylar oynamakla beraber koagülasyon mekanizmaları, lokal vazokonstriksiyon ve reepitelizasyon menstrüel endometriyumda hemostaza katkıda bulunmaktadır. Son zamanda yapılan araştırma sonuçları menstürasyonun klasik hipoksi teorisini

desteklememektedir. Yapılan perfüzyon çalışmaları adet öncesinde endometrial hipoksiyi gösterememiştir (14).

2. Lizozomlar: Östrojen ve progesteron seviyelerinin azalmasıyla birlikte endometriyumda enzimatik yıkım tetiklenmektedir. Enzimatik olaylarda intrasellüler lizozomal enzimler, proteazlar, matriks metalloproteinazlarını kapsayan birçok mekanizma rol oynamaktadır (22).

3. Matriks Metalloproteinazları: Proteolitik enzimlerden oluşur. Bu enzimler matriks ve bazal membran bileşenlerini sindirirler (14). Metalloproteinazlar arasında intertisyel ve bazal membran kollajenlerini sindiren kollajenazlar, kollajenleri daha ileri sindiren jelatinazlar ve fibronektin, laminin ve glikoproteinlere saldıran strömalyazlar yer alır.

Bu enzimleri ekspresyonu ve sekresyonu menstruasyonun hemen öncesinde artar (14). Progesteron transforming growth factor (TGF)- β aracılığıyla endometrial metalloproteinaz ekspresyonunu engeller (14).

5. Plazmin: Plazmin güçlü bir antifibrinolitikdir. Bu etkisi sayesinde menstrüel sıvının pıhtılaşmasını engeller ve bu sıvının dışarı atılmasını kolaylaştırır (23).

6. Prostaglandinler: Menstrüel olaylara eşlik eden myometrial kasılmalar büyük olasılıkla prostaglandin F 2α 'nın etkisini yansıtmaktadır, fakat postpartum kanamanın aksine menstrüel kanamada myometrial kasılmanın önemi yoktur. Steroidlerdeki azalma, progesteronun prostaglandin sentezine karşı inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve lokal prostaglandin artışı görülür. PGF 2α myometrial kontraksiyon ve vasokonstrüksiyona yani iskemiye yol açar. PGE 2 ise myometrial kontraksiyon ve vasodilatasyona neden olur. Trombositlerde yapılan tromboksan, vasokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olur. Damar cidarında yapılan prostasiklin ise vasodilatasyon, myometrial relaksasyon ve trombosit agregasyonunu engelleyici yönde etkilidir. Menstrüel kan prostaglandinden zengin olup, hemoliz olmuş kan, mukus, doku artıkları ve bazı mikroorganizmalar içerir ve pıhtılaşmaz. Bozulan endometriumdan oluşabilecek aşırı kanama, vasokonstrüksiyon, myometrial kontraksiyon ve trombositlerin lokal agregasyonu ile engellenir (17,18).

7. Hemostatik faktörler: Vasküler yaralanmalarda, trombositler tıkaç oluşturarak bu travmatik bölgeyi tıkar. Daha sonra da bu trombositlerin etrafında fibrin lifleri birikerek trombüs oluşumunu sağlar. Bu nedenle trombosit agregasyon

bozuklukları (Von Willebrand Hast.), trombüs oluşumu bozuklukları (Hemofili A, Afibrinogenemi) veya trombosit sayısında azalma menorajilere neden olabilir.

Endometriuma etkili iki hormon olan östrojen ve progesteron sekresyonundaki düzensizlikler sonucunda ortaya çıkan kanamalar bu hormonların düzeylerine ve oluş mekanizmalarına göre 4 değişik gruba ayrılabilir;

Östrojen çekilme kanaması: Östrojen ile uyarılmış dokuda östrojen etkisinin aniden kalkmasıyla endometriyumun dökülmesi sonucu ortaya çıkan kanamalardır. Ovülasyon öncesinde östrojen seviyesindeki ani düşme ile siklus ortasında lekelenme olması klinik bir örneğidir.

Östrojen kırılma kanaması: Anovulatuvar kanamalarda görülen ve DUK'ın en sık nedeni olan kanamalardır. Östrojen etkisiyle uyarılmış endometriumda östrojen düzeylerinin endometrium gelişimini korumaya yetmemesi nedeniyle olur (5).

Progesteron çekilme kanaması: Genellikle progesteron tedavisi alan kadınların tedaviyi bıraktıklarında olan kanamadır. Kanamanın miktarı ve süresi genellikle östrojenle prolifer olmuş endometrial proliferasyonla ilişkilidir.

Progesteron kırılma kanaması: Endometriumun progesteron etkisinde olduğu ancak progesteron düzeyinin endometrium kalınlığını koruyamamasına bağlı endometrial dökülmenin görüldüğü kanama şeklidir (5).

2.3. Anormal Uterin Kanamalar

2.3.1. Organik nedenli kanamalar

2.3.1.1. Gebelikle ilgili kanamalar

Spontan abortus, aşırı ve uzamış kanamalara yol açabilir. Basit bir, kanda gebelik testi ile gebelik ekarte edilebilir. Eğer gebeliğe bağlı bir komplikasyondan dolayı kanama var ise yaklaşım o duruma göre yapılmalıdır (24).

2.3.1.2. Eksojen hormonlar

Oral kontraseptif kullananların 1/3'da ilk birkaç ayda ara kanamalar olabilir. İrregüler kanama düzensiz ilaç kullanımı ile de oluşur (24). Subdermal levonorgestrel implantı kullanımı esnasında ve depo medroksiprogesteron asetat kullanımının ilk yılında genellikle düzensiz kanama görülür (24).

2.3.1.3. Endokrin nedenler

Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm anormal kanamaya yol açabilir. Hipotiroidizm menoraji tarzında menstrüel kanamaya neden olurken, hipertiroidizm oligomenore veya amenoreye yol açar.

2.3.1.4. Anatomik nedenler

Reprodüktif yaş grubunda anatomik nedenlere bağlı anormal kanamalar, diğer yaş grubundaki kadınlardan daha sık görülür.

Leiomyomlar menoraji şeklinde kanama yapabilirler. Endometrial polipler intermenstrüel düzensiz kanama ve menoraji nedenidir. Servikal lezyonlar intermenstrüel veya postkoital anormal kanamalara yol açabilir.

Uterus leiomyomları ile anormal uterin kanama birlikteliği çok iyi bilinmektedir. Leiomyomların anormal uterin kanama yapması ile ilgili mekanizma tam olarak anlaşılamamış olsa bile bazı teoriler öne sürülmüştür. Anormal kanamaların kitle basısı ve kitle nedeniyle büyümüş endometrial yüzey bütünlüğünün etkileri ile birlikte, myomlu alanlardaki büyüme ve deregülasyon faktörlerinin miktarlarının farklı olmasına (25), kitle büyüklüğü ile korele olarak vasküler rezistansın azalmasına (26) bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Menoraji nedeniyle histerektomi olmuş kadınların patoloji piyeslerinde adenomyozis sık karşılaşılan bir tanıdır. Semptomatik kadınlarda ultrasonografi tanıyı düşündürebilir. Myometrial kistler ultrasonografi ile tanıda en özgün kriterdir (14).

Adenomyozis ile anormal uterin kanama arasındaki ilişkinin mekanizması da net değildir. Üstteki endometriumda submukozal myomlardakine benzer şekilde kompresyon atrofisinin anormal uterin kanama'ya neden olabileceği ifade edilmiştir (27).

Endometrial poliperin çoğu asemptomatiktir. Semptom vermeleri durumunda, klinik tablo spesifik olmayan uterus kanamasıdır. Endometrial polipler vasküler kırılabilirlik, kronik inflamasyon ve yüzey erozyonlarına bağlı anormal kanamaya sıkça sebep olurlar. Endometrial poliplere transvajinal ultrasonografi veya sonohisterografi ile tanı konulabilir. Tedavisinde en uygun yaklaşım histeroskopik cerrahidir (14).

2.3.1.5. Neoplazi

Endometrial hiperplaziler basit-kompleks ve sitolojik atipili-atipisiz olarak sınıflandırılmaktadır. Atipisi olmayan lezyonlar endometrial progestin tedavisi sorası veya kendiliğinden gerileyebilirler. Bu lezyonların adenokarsinoma ilerleme riski düşüktür (28). Atipili endometrial hiperplaziler prekanseröz lezyonlar olarak değerlendirilebilir. Bu tip lezyonlar tekrar edilen küretajlara ve uzun süreli progestin tedavisine dirençli olabilirler. Tedavi edilmediği takdirde endometrium adenokarsinomuna ilerleme oranı oldukça yüksektir (%10-30) (28). Atipili hiperplazilerin en iyi tedavisi cerrahidir. Fertilitesini koruma arzusu olan kadınlar progestinler ile de tedavi edilebilirler.

Reproduktif organların malign tümörleri anormal uterin kanama nedeni olabilmektedir. Otuzbeş yaş ve üzerindeki anormal uterin kanaması olan tüm kadınlarda transvaginal sonografiye ek olarak endometrial doku örnekleme önerilmelidir (14).

2.3.1.6. Koagülopati

Menorajinin von Willebrand hastalığının sık görülen bir semptomu olduğu uzun zamandır bilinmektedir (29). Menoraji tanısı alan ve tedavi edilen hastalarda von Willebrand hastalığı, trombosit yapısı ve fonksiyon bozuklukları ile faktör eksikliklerinin normal popülasyona oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Von Willebrand hastalığının özellikle beyaz ırk kadınları etkilediği ve hayatı tehdit edici boyutta kanamalara neden olduğu bildirilmiştir (29). Çoğu kez hasta tarafından fark edilmeyen bu hastalıkların hafif formlarının bazen tek belirtisi menoraji olabilir. Çoğunlukla reproduktif dönemin erken zamanlarında rastlansa da bu hastalıkların hafif formlarını tüm yaşlardaki kadınlarda görmek mümkündür. Desmopressin, pıhtılaşma bozukluğu olan kadınlardaki anormal uterin kanamayı tedavi etmek için kullanılmıştır (14). Fibrinoliz inhibitörü olan traneksamik asit von-Willebrand hastalığı olan kadınlardaki ağır menstüriyel kanamalarda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Oral kontraseptifler de von-Willebrand hastalığında menstrüel kan kaybı miktarı ve süresinde azalma yapabilirler (30).

2.3.1.7. Enfeksiyöz nedenler

Endometrit veya servisit olan olgular anormal uterin kanama ile hekime başvurabilirler. Klamidyal servisiti olan bir kadında irregüler kanama ve postkoital lekelenme olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz gibi granülamatoz hastalıkların (31) ve şistozoma gibi paraziter enfestasyonların çok nadir de olsa anormal uterin kanamaya neden oldukları bildirilmiştir.

2.3.1.8. Kronik karaciğer hastalığı

Kronik karaciğer hastalığında, karaciğerde gonadal steroidlerin metabolize olamamasına bağlı olarak kandaki serbest östrojen miktarı artacaktır. Bununla beraber karaciğerde üretilen koagülasyon faktörleri üretilmeyecektir. Bu mekanizmalar ile endometriumda hiperproliferasyon ve aşırı menstrüel kanama olabilmektedir (12).

2.3.2. Disfonksiyonel uterin kanama

Disfonksiyonel uterus kanaması, herhangi bir medikal hastalığın veya patolojinin bulunmadığı durumlarda, genellikle anovulatuvar siklusa bağlı bir kanama türü olarak tanımlanabilir. İlk olarak Schroder tarafından methrophia hemorrhagica adıyla tanımlanmıştır. Öncelikle herhangi bir cerrahi yaklaşım gerektirmeden, medikal olarak tedavi edilebilir. Tedavinin iki ana amacı vardır; birincisi kronik anovulasyona bağlı olan anormal endometrial büyümeyi ve ileride gelişebilecek endometrium adenokarsinomunu engellemek, ikinci amacı sıklık tahmin edilebilir adetleri ve normal süreyi sağlamaktır (3).

Disfonksiyonel uterin kanama ovulatuvar ve anovulatuvar olarak 2 gruba ayrılır. Menstrüel anormalliklerin %90'ı anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalardır ve perimenapozal dönemde sıklıkla görülür. Yüzde on sıklıkta görülen ovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalar ise daha çok 30-45 yaş arasında olur (3). DUK genellikle hipotalamo-hipofizer eksenindeki serbestleştirici hormonlarla gonadotropinler arası dengesizlikten kaynaklanan bir endokrin sorundur. Bu da ovulasyon bozukluklarına (genellikle anovulasyon) ve sonuçta da östrojen ve progesteron arasındaki dengenin bozulmasına yol açar. Bu hormonal dengesizlik ise endometriumun normalden farklı olarak uyarılmasına ve dökülmesine neden olur.

2.3.2.1. Ovulatuar disfonksiyonel uterin kanama

Disfonksiyonel kanamaların %10'unu oluşturur. Menorajiye yol açan endometrial tabakadaki prostaglandin üretimi ve fibrinolitik aktivitedeki değişiklikler bu tip kanamalarda rol oynar (32). Ovulatuar disfonksiyonel uterin kanamada aşağıdaki kanama bozuklukları izlenir.

Oligomenore: Relatif FSH eksikliğine bağlı olarak folikül gelişimi gecikir ve foliküler faz uzar. Sonuçta 35 günden uzun aralıklarla oluşan kanamalar ortaya çıkar.

Polimenore: Düzenli olarak 21 günden kısa sürede oluşan kanamalar olup foliküler faz kısalması ile karakterizedir. Genellikle immatür overin gonadotropinlere karşı hipersensitivitesi nedeniyle foliküler faz kısalarak sık adet kanamaları oluşur.

Ovulasyon Kanaması: Siklus ortasında ovulasyonu takiben östrojende relatif azalma sonucu oluşan spotting tarzında kanamalardır. Lekelenme tarzında olabileceği gibi bazen menstruel kanama kadar fazla olabilir.

Luteal Faz Yetmezliği: Progesteron sekresyonunun yetersizliği sonucu oluşan luteal faz yetmezliklerinde premenstruel lekelenme tarzı veya bazen menoraji şeklindeki kanamalardır.

Korpus Luteum Aktivitesinin Uzaması: Gebelik olmamasına rağmen progesteron yapımının devam etmesi sonucu oluşan korpus luteum persistansında, oligomenore menoraji ile karakterize siklus bozuklukları ortaya çıkar (3).

2.3.2.2. Anovulatuar disfonksiyonel uterin kanama

Anovulatuar siklusa bağlı disfonksiyonel kanamaların nedeni, endometriyumun uzun süre progesteronun baskılayıcı etkisi olmaksızın östrojenle uyarılmasıdır. Bu da endometriyumun devamlı proliferasyonuna ve hatta hiperplazisine yol açar. Sürekli yüksek östrojene maruz kalan polikistik over sendromu olanlar, obezler, postmenarşyal adolesanlar ve perimenapozal kadınlar sık karşılaşılan klinik örneklerdir. Bu tip hastalarda ovulasyon olmadığı için luteal ve sekretuar faz gözlenmez (14).

Adölesan dönemde hipotalamus, hipofiz ve over aksındaki immatürite, özellikle pozitif östrojen feed back mekanizmasının oluşmaması başlıca anovulasyon nedenidir. Perimenapozal dönemdeki anovulasyon nedeni ise over yetmezliği sonucu gonadotropinlere cevabın gecikmesi (geç ovulasyon) veya hiç cevap oluşmaması yani anovulasyondur. Polikistik over hastalığı ve obezitede ise östron ve LH'nın tonik

olarak artışına bağlı olarak endometrium kronik östradiol uyarısı altındadır ve endometrium hiperplaziktir.

Polikistik over hastalığında mevcut olan insülin direnci ve hiperinsülinemi nedeniyle overdeki teka hücrelerinden androjen sentezi artmakta seks hormonu bağlayan globulin üretimi azalmakta ve sonuçta hiperandrojenemi olmaktadır (33). Hiperinsülinemi ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperandrojenemi LH salgısını artırmakta, artan LH hipotalamo-hipofizer-over aksını bozarak anovulasyon, oligomenore ve amenoreye neden olmaktadır (34).

Anovulatuvar DUK genç yasta bile olsa endometrium kanserine neden olabileceğinden mutlaka önemslenmeli ve tedavi edilmelidir (35).

2.3.3. Ayırıcı tanı

Anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanama tanısı diğer sebeplerin ekarte edilmesine dayanır. En önce gebelik durumu ve buna bağlı komplikasyonların ekarte edilmesi gerekir.

Adenomyozis, serviks ve endometrium malignansileri anormal uterin kanama ile seyreden diğer patolojilerdir. Tiroid hastalıkları da bazen anormal menstrüel sikluslarla birlikte seyreder (14).

Adetleri tam olarak düzene oturmamış adölesanlarda pıhtılaşma bozuklukları mutlaka akılda tutulmalıdır. Adölesanlarda anormal uterin kanamanın en önemli sebebi anovulasyon olmasına rağmen üçte biri kadarında pıhtılaşma bozukluğu bulunabilmektedir (14).

Hastaların kullandığı bazı ilaçlar da (glukokortikoidler, tamoksifen ve antikoagülanlar) anormal kanama yapabilmektedir (14).

Post tubal ligasyon sendromu da anormal kanama nedeni olabilmektedir. Fakat bu konudaki çalışmalar çelişkilidir. Aşırı tubal elektrokoagülasyonun overyan kan akımını ve steroid hormon üretimini etkilediği düşünülmektedir (36).

Ayırıcı tanıda doğal olarak hastanın yaş faktörü ön planda düşünülmelidir. Adölesan dönemdeki disfonksiyonel kanamaların %20'sinde etken koagülasyon defektleri iken, reproduktif dönem erişkin bir kadında etken çoğu kez gebelik patolojileridir. Buna karşılık perimenopozal dönemde ise endometrial hiperplazi ve endometrial poliplere daha sıklıkla rastlanmaktadır (11).

2.3.4. Anormal kanamaya tanısai yaklaşım

Anormal kanama tanısında en değerli yöntem menstrüel anamnezdır. Menstrüel kanama aralıkları, şiddeti, süresi, bazı sistemik hastalıklarla birlikteliği, hastanın medikasyonu ve hastanın yaşı sorgulanmalıdır. Servikal, vaginal lezyonlar jinekolojik muayene ile anlaşılabilir. Anormal uterin kanama tanısında labaratuvar testleri de yardımcıdır. Öncelikle yapılacak olan gebelik testi gebelik komplikasyonlarına bağlı gebeliği ekarte eder. Uzun süren ve ağır adet kanaması olanlarda tam kan sayımı anemi ve trombositopeniyi ekarte edebilir. Siklusun luteal fazında yapılacak progesteron ölçümü ovulasyonu belirlemede oldukça yararlıdır. Adölesanlarda ve tanı konulamamış anormal uterin kanaması olanlarda pıhtılaşma faktörlerine de bakılmalıdır (14). Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri sadece bilinen veya hastalığından şüphe edildiği kişilerden istenmelidir.

Kırk yaş ve üzerinde anormal uterin kanaması olan kadınlarda biyopsi endikasyonu vardır. Endometrial hiperplazi ve kanser yaşlı kadınlarda gençlerden daha sık olarak saptanmaktadır. Fakat karşılanmamış östrojene maruziyet süresi daha kritik bir risk faktörüdür. Otuzbeş yaşından küçük kadınlarda ise obezite, polikistik over hastalığı, ailede jinekolojik kanser öyküsü olanlarda biyopsi alınması yararlıdır. Endometrial biyopsi günümüzde ince kanüllerle yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu şekilde yapılan biyopsilerin histerektomi materyali ile uyumunun %95-98 olduğunun göstermiştir. Pipelle; kolay, hasta için daha az acı veren bir yöntem olduğundan genelde dilatasyon-küretaj'a (D/C) tercih edilir (7).

Görüntüleme yöntemlerinden TVUSG DUK'un anatomik nedenlerini bulmada oldukça yararlı bir yöntemdir. Uterin fibroidlerin boyut ve yerleşimi hakkında yeterli bilgi sağlar, endometrial polipler görülebilir (14). Ultrason ile endometrial kalınlık da ölçülebilir. Çok ince endometrial kalınlığı bulunan hastalar tek başına östrojen tedavisinden fayda görebilirler.

Genel olarak anormal uterin kanaması olan perimenapozal ve postmenapozal kadınlarda endometrium çift duvar kalınlığı 4-5 mm altında olduğunda endometrial biyopsinin gereksiz olduğu önerilir çünkü endometrial hiperplazi veya kanser riski çok düşüktür (14). Ancak bunun aksini savunan düşünceler vardır. Anamnezde uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti varsa endometrial kalınlık normal olsa bile endometrial biyopsi gerekebilir.

Sonohisterografi, İlk defa 1981 yılında Nannini R. ve ark. tarafından, transabdominal USG ile salin infüzyonu sonrası uterin kavitenin değerlendirilmesi yapılmıştır (37). İşlem sırasında çeşitli kataterler ile kaviteye salin verilmesi esasına dayanır, bu yöntemle uterin kavite konturları net olarak görülebilir.

Sonohisterografinin endometrial patolojileri tanımasındaki sensitivite ve spesifisitesi standart transvaginal ultrasondan daha yüksektir ve histeroskopiyle neredeyse eşdeğerdir (14). Sonohisterografi, günümüzde transvaginal ultrasonografi ile yapılır. Sonohisterografi, aynı zamanda endometriyal patolojilerin tanısında maliyet bakımından diğer yöntemlere göre çok daha ekonomiktir (38).

Semptomatik intrauterin hastalığın tanı ve tedavisinde altın standart yaklaşım histeroskopidir, fakat aynı zamanda en invaziv olan yöntemdir. Histeroskopi, endoskopik kamera yardımıyla uterin kavite ve tubaların incelenebildiği minimal invaziv tanı yöntemidir. Ofis veya ameliyathane koşullarında yapılabilir. Eş zamanlı olarak biyopsi almak veya polip, submüköz myom gibi lezyonları eksize etmek, adhezyonları açmak mümkündür. Şüpheli alanlardan biyopsi alınarak biyopsinin tanı değeri artırılır. Ayrıca uterin septum ve uterus anomalileri teşhis edilebilir (18). Histeroskopi önceleri uterin kavitenin distansiyonu, mukozal kanamaya yatkınlık, servikal kanal dilatasyonuna ihtiyaç olması, anestezi gerektirmesi nedeni ile daha basit bir prosedür olan D/C'a göre ileri merkezlerde, seçilmiş hastalara uygulanabiliyordu (39). Günümüzde histeroskopi daha da basitleşmiştir. Özellikle optik alanındaki gelişmeler daha küçük kalibreli malzeme kullanımına (4-5mm) ve böylelikle dilatasyona ve anesteziye gerek kalmadan uygulanmasını sağlamaktadır.

2.4. DUK Tedavisi

Tedavi, etkili, yan etkisi az ve uzun süreli kullanım için uygun olmalıdır. Tedavi hastanın yaşına, fertilitasını koruma isteğine ve eşlik eden hastalıklara göre planlanmalıdır.

2.4.1. Medikal tedavi

Nonsteroid antienflamatuarlar, traneksamik asit, progestogenler (oral, enjektabl), kombine oral kontraseptifler, danazol, GnRH analogları (40) kullanılabilir.

2.4.2. İnvaziv yöntemler

Histerektomi (vaginal, abdominal, laparoskopik), endometrial ablasyon ve rezeksiyon [laser, termal balon, mikrodalga, transservikal rezeksiyon (TCRE)].

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

2.4.1.1. Nonhormonal ilaçlar

2.4.1.1.1. Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Menstrüel kanamanın başlaması ve solanmasında prostaglandinlerin önemli etkileri vardır. NSAİİ'lar tromboksan A2 ve prostasiklin arasındaki dengeyi bozabilmektedir. NSAİİ'ler prostaglandin sentezini engeller ve menstrüel kan kaybını azaltırlar (14). NSAİİ'lar endometriyumda prostaglandinleri (PGE2 ve PGF2 α) inhibe ederek menstrüel kanama miktarını azaltırlar. Plaseboya oranla, menstrüel kanamayı anlamlı bir şekilde azaltırlarsa da, traneksamik asit ve danazoldan daha az etkilidirler. NSAİİ'ler genel olarak kan kaybını %20-40 oranında azaltırlar (14). Ağır kanaması olup bir patoloji gösterilemeyen ovulatuar kadınlarda NSAİİ'lar ilk basamak tedavi olarak kullanılabilirler. Genellikle kanama başlangıcında başlanarak 3-5 gün kadar kullanılırlar.

En sık kullanılanlar; mefenamik asit, naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, meklofenamik asit, diklofenak, indometazin ve aspirindir. Bunlardan en yaygın kullanılanı ise mefenamik asittir. NSAİİ'lar dismenore ve premenstruel şikayetleri de azalttığından hasta memnuniyeti yüksektir. Yan etkileri ise preparatın tipi ve dozuna bağlı olarak; abdominal rahatsızlık, bulantı, diare, gastrointestinal kanama, ülser, baş ağrısı, döküntü, alerjik reaksiyonlar, nadiren hemolitik anemi ve trombositopenidir. Mefenamik asit gastrointestinal yan etkileri en az olanıdır. Yan etki görülme sıklığı %10-59 arasındadır (40).

2.4.1.1.2. Antifibrinolitikler (Traneksamik asit)

Fibrinolizis, plazminojen aktivatör ve inhibitörlerinin üretim ve salınımındaki bir dengeye bağlı olarak yürütülmektedir ve menorajili kadınların geç sekretuar endometriumlarında normal kanaması olanlardan daha fazla miktarda plazminojen aktivatörü varlığı gösterilmiştir (41).

Bu bilgilerden hareketle antifibrinolitik etkili bir ajan olan traneksamik asit menoraji tedavisinde kullanılmaktadır. Yan etkileri doz bağımlıdır. Yan etki olarak

düşündüğümüz potansiyel sistemik pıhtılaşma epizodları ile günlük pratikte pek karşılaşmaz (42). Hem traneksamik asit hem de mefenamik asit menorajisi olup da kontrasepsiyon istemeyen ve non-hormonal tedaviyi arzu eden hastalar için birinci seçenek olarak Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (RCOG) tarafından önerilmiştir (43).

2.4.1.1.3. Etamsilat

Platelet fonksiyonlarını düzelterek ve prostaglandin sentezini NSAİİ'lerden farklı bir yolla azaltarak kapiller kanamayı durdurur. Etkin dozu 5 gün boyunca 500 mg/gün adet sırasında şeklindedir (44). Menoraji tedavisindeki etkinliği farklı çalışmalarda oldukça değişken olmakla beraber %19-50 arasındadır. Diğer tedavi yöntemleriyle kıyaslanan çalışmalarda diğerlerine bir üstünlüğü olmadığı ve etkinliğinin değişken olduğu görülmüştür ve bu nedenle kullanımı nadirdir (40).

2.4.1.2. Hormonal ilaçlar

2.4.1.2.1. Danazol

Danazol 17-etinil testosteron derivesi bir ajandır. İlaç antiöstrojenik ve antiprogestojenik etkilere sahiptir. Bazal gonadotropin seviyelerini değiştirmeksizin siklus ortası FSH ve LH yükselmelerini baskılayarak ovulasyonu inhibe etmektedir. Danazol her ne kadar kanamaları azaltmada etkili bulunsa da androjenik ve hypoöstrojenik yan etkileri nedeniyle hastalar tarafından kabulünde zorluklar oluşmaktadır. Yan etki insidansı yüksektir. Yan etkiler hypoöstrojenemi ve hiperandrojenemiye bağlı; kas krampları, kilo artışı, sıvı retansiyonu, yorgunluk, göğüslerde küçülme, akne, ciltte yağlanma, kıllanma artışı, atrofik vaginit, sıcak basması, libido kaybı, emosyonel labilite, ses kalınlaşması, hirsutismus, hiperkolesterolemi, insülin resistansı ve yüksek dozlarda klitoral hipertrofidir. Bu haliyle ilaç kanama miktarının azaltılmasında etkili olmakla birlikte yan etkileri ve hasta uyumu nedeniyle ilk tercih edilecek ilaçlar arasında bulunmamaktadır (40).

2.4.1.2.2. Gestrinone

Sentetik 19 nortestosteron derivesidir. Menorajideki etkisi danazol ile aynıdır. Gonadotropin sekresyonunun baskılayarak ovulasyonu inhibe eder. Amenore ve endometrial atrofi oluşturur. Endometriozis'te de kullanılmaktadır

Menstruel kanamayı ortalama %79 azaltır. Etkin doz; haftada 2 defa 2,5 mg (5 siklus) şeklindedir. Yan etkileri; akne, sıvı retansiyonu, hirsutismus, ses kalınlaşması, libido azalması ve göğüslerde küçülmedir. Danazol'den 5 kat daha pahalıdır. Bu nedenlerle menoraji tedavisinde birinci seçenek değildir (40).

2.4.1.2.3. Kombine oral kontraseptifler

Menoraji tedavisinde kullanımı sıklıdır. Kontrasepsiyon için kullanan kadınlarda kanamayı azalttığının görölmesi üzerine menoraji tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Menstruel kanamayı ortalama %45-85 oranında azaltır. Ayrıca dismenore ve premenstruel semptomları da azaltır, bu nedenle hasta memnuniyeti de yüksektir. Menorajisi olan ve kontrasepsiyon da isteyen hastalarda birinci seçenek olabilir. Ancak sigara içen 35 yaşından büyük kadınlar, diabetes mellitus, tromboembolik hastalık, ailede arteriel hastalığı olanlar, migreni olanlar ve obez hastalarda kullanımı uygun değildir (40). Semptomatolajiye yönelik tedavi sağladığı için tedavi sonucunda adet düzensizliği devam edebilir.

Yan etkileri; kusma, başağrısı, göğüslerde hassasiyet, lekelenme, kilo artışı, ödem, libido azalması, depresyon, deri reaksiyonları, fotosensitivite ve kloasmadır. Daha ciddi yan etkiler ise; tromboz, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hatta hepatik tümördür (40).

2.4.1.2.3. Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) analogları

Hipofizdeki GnRH reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanır ve GnRH salgılayan hücrelerde desensitizasyon oluşturur. Böylece gonadotropin salınımı ve ovulasyon baskılanır. Amenore ve endometrial atrofi oluşur.

GnRH agonistleri menorajiye bağlı ciddi anemisi olan hastalarda geçici bir rahatlama sağlar ve cerrahi sırasında transfüzyon ihtiyacını azaltır. GnRH agonist tedavisi ayrıca myomlarında küçülmesini sağlar. Myomektomi planlanan hastalarda GnRH uygulaması myom boyutunun küçölteceğı için operasyonda saptanması ve eksizye edilmesini zorlaştırır. GnRH agonist tedavisi endometrial ablasyon planlanan hastalarda endometriyum kalınlığını azalttığı için preop kullanılabilir (14).

2.4.1.2.4. Östrojen tedavisi

Disfonksiyonel kanamaların fizyopatolojisinde anlatıldığı gibi, genelde sorun, ovulasyon olmamasına bağlı östrojen fazlalığı olmasına rağmen, bazen de östrojen eksikliği söz konusu olabilmektedir. Genellikle leke (spotting) şeklindeki kanamalar, östrojen etkisinin zayıf olduğu östrojen kırılma kanaması sonucudur. Böyle durumlarda progesteronun etki edebileceği kadar endometriyum yoktur. Bu nedenle öncelikle östrojen kullanılması gerekir. Aynı durum uzun süren kanamalarda da söz konusudur. Bundan başka progesteron kırılma kanamalarında da östrojenler iyi sonuç vermektedir. Transvajinal ultrasonografi endometriyal kalınlığın belirlenmesini sağlayarak ve kavite içerisinde kanamaya yol açabilecek lezyonları belirleyerek tedavi seçiminde yardımcı olabilmektedir (44). Östrojenlerin yararlı olabileceği bir başka hasta grubu siklus ortası lekelenmeleri olan ovulatuar kadınlardır ve siklusun 10-20. günleri arasında 0,625 mg konjuge östrojen verilerek tedavi edilebilirler (44).

Östrojenler, hem glandlar hem de koagülasyon mekanizması üzerine etki ederek tüm disfonksiyonel kanamaları durdurur. Östrojene rağmen durdurulamayan kanamalarda başka faktörler düşünülerek araştırılmalıdır. Tedavide kullanılan östrojenler genelde doğal ve sentetik olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Doğal olan östrojenler genelde menopoza sonrası hormon replasman tedavisinde, sentetik olan östrojenler ise oral kontraseptiflerin içeriğinde tercih edilmektedir. Ovülasyon inhibisyonu gibi bir amaca ulaşmak için daha yüksek dozlar, gerektiğinde daha potent olan sentetik östrojenler tercih edilmektedir (11).

2.4.1.2.5. Progesteron tedavisi

Progesteron deyimini ile sadece overden salgılanan hormonu ifade edilmektedir. Buna karşılık, progestin, progestagen veya gestagen deyimleri ile progesteron etkisine sahip diğer sentetik steroidler ifade edilmektedir.

Birçok koşulda progestin tedavisi uterin patoloji ekarte edildikten sonra anovulatuar kanamayı kontrol altına alır. Progesteronlar, disfonksiyonel kanamaların tedavisinde esas tedavi etkenidir. Çünkü, genellikle disfonksiyonel kanamaların nedeni anovulatuar kanama olduğundan, endometriyum karşılanmamış östrojen etkisi altındadır. Ayrıca farmakolojik dozlarda progesteron, kuvvetli bir antiöstrojen etkiye sahiptir (14).

Aralıklı anormal kanaması olan oligomenoreik anovulatuvar kadınların tedavisinde medroksiprogesteron asetat gibi oral etkili progestin ile siklik tedavi, tahmin edilebilir kendini sınırlayıcı progesteron çekilme kanaması sağlanabilir.

Progestin tedavisini adetler takip etmediğindeyse aşırı düşük östrojen seviyelerinin olduğu daha ciddi bir ovulatuvar disfonksiyon olasılığı düşünülmelidir. Standard siklik progestin tedavisinin kontraseptif özelliği yoktur; hipotalamik-hipofiz aks baskılanmaz ve ovulasyon engellenmez.

1. Doğal Progestinler

- -Progesteron,
- -17 α -hidroksiprogesteron

2. Sentetik Progestinler

Sentetik progesteronlar ya 21 karbon atomlu progesteron ya da 19 karbon atomlu testosteron molekülündeki değişikliklerden üretilirler.

A. Progesteron Türevleri (21 Karbon Atomlular)

- Hidroksiprogesteron kaproat
- Hidroksiprogesteron valerat
- Medroksiprogesteron asetat (MPA)
- Megestrol asetat
- Siproteron asetat
- Klormadinon asetat

B. Testosteron Türevleri (19 Karbon Atomlular)

- Etisteron: Günümüzde kullanılmamaktadır.

C. 19-Nortestosteron Türevleri

- Norethinderon(norethisteron)
- Norethinderon asetat (NETA)
- Ethindiol diasetat
- Linesterenol

D. Diğer Sentetik (Yeni Jenerasyon) Progestinler

- Norgestrel
- Levonorgestrel
- Norgestimat
- Desogestrel
- Gestoden

- Dionegeest
- Drospirenon

Uzun Etkili Progestagenler

En sık kullanılan depo-medroksiprogesteron asetat depot (intramüsküler) (DMPA)'dır. Dozu 3 ayda bir 150 mg.'dır. Diğerleri; Norplant (levonorgestrel salgılayan implant) ve İmplanon (etonorgestrel salgılayan implant)'dır. Depo progesteronlar özellikle ilk aylarda irregüler kanama ve lekelenme yaparlar. Kullanım devam ederse hastaların çoğunda amenore gelişir. Yan etkileri nedeniyle hastaların %20-50'si 1 yıl sonunda ilacı bırakır. Bu yan etkiler; irregüler kanama, kilo artışı, göğüslerde hassasiyet, libido azalması, vaginal kuruluk ve depresif ruh halidir. Ayrıca 5 yıl içinde kemik dansitesinde azalma yaptığı ve lipid profilini olumsuz yönde etkilediği de görülmüştür (45).

Lokal Etkili Progestagenler

Endometriumda lokal progesteron salgılayarak atrofi oluştururlar. İlk kullanılan lokal progesteron salgılayan rahim içi araç günde 65 µg progesteron salgılayan ve toplam 38 mg progesteron içeren Progestasert'tir®. Progestasert, 1976'da FDA onayını almış ve kullanılmaya başlanmıştır. Kontrasepsiyon süresi 1 yıldır. Ancak yüksek ektopik gebelik riski nedeniyle 2001 yılında kullanımı durdurulmuştur.

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem (LNG-RİS) (Mirena®) 1990'da üretildiği ülke Finlandiya ve 2000'de ABD'de FDA onayını almıştır. Lerias OY (Turku Finlandiya) tarafından üretilmekte ve 102 ülkede kontrasepsiyon, 98 ülkede menoraji ve 87 ülkede hormon replasman tedavisinde kullanılmaktadır (45).

2.4.1.2.6. LNG-RİS

Rahim içi araçlar (RİA'lar) çok etkili, uzun süreli, güvenli ve geri dönüşlü kontrasepsiyon sağlarlar ve dünyada en yaygın olarak kullanılan doğum kontrol yöntemidir. Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem (LNG-RİS) başlangıçta günde 20 µg olarak salgılanan 52 mg levonorgestrel içeren, steroid depolayan T şeklinde bir rahim içi araçtır. Kontrasepsiyonda çok etkilidir, tipik kullanımda ilk yıl gebelik oranı, cerrahi olarak tüplerin bağlanmasına benzer biçimde %0.1'dir. Beş yıllık doğum kontrolü için onaylanmıştır, sürekli kullanımda 7 yıla kadar etkili olabileceğine ilişkin kanıtlar vardır.

Kullanıcıların çoğunda menstrüel kanamada dramatik bir azalma görülür ve kadınların %15 ila 20'sinde LNG-RİS yerleştirmesinden 1 yıl sonra amenoreik olur. Cihazın endometrium üzerindeki güçlü lokal etkilerinden menoraji, dismenore, adenomyozis ve endometriyozis gibi çeşitli selim jinekolojik sorunları olan kadınlar yarar görürler.

LNG-RİS ilk önce Finlandiya'da 1990'da piyasaya verilmiştir, o günden bugüne 100'den fazla ülkede ruhsatlanmıştır (45) ve 10 milyondan fazla kullanıcısı vardır.

İkibinyedi yılında dünyada evli ya da bir birlikteliği olan 15 ila 49 yaşlarındaki kadınların %16'sı tarafından RİA kullanılıyordu (45). RİA en fazla Asya ülkelerinde kullanılıyordu. Çin, Kuzey Kore, Kazakistan ve Özbekistan'da kadınların %40'dan fazlası İsrail, Kırgızistan, Moğolistan, Türkmenistan ve Vietnam'da kadınların %30 ila 39'u RİA kullanılıyordu. Bu oranlar Doğu Avrupa'da %21, Kuzey Avrupa'da %10 ve Güney Avrupa'da %6 olmak üzere Avrupa'daki kullanım toplam %14'lük oranlardaydı. ABD'deki kullanıma ilişkin tahmin ise %1,8 ile oldukça düşüktü. RİA kullanımındaki bu büyük farklılıklar bulunabilirlik, hekim ve hasta algısı ve kültürel etkiler konusunda farklı örüntüleri yansıtır.

2.4.1.2.6.1. Cihaz

LNG-RİS 32 mm uzunluğunda ve 32 mm genişliğinde olan T şeklinde polietilen bir cihazdır, 36 mm uzunluğunda ve 32 mm genişliğindeki bakır T380A'dan hafifçe daha küçüktür. Gövdenin tabanına yakın iştirilmiş monofilaman polietilen çıkarma iplikçigi aracın tanınmasını sağlar ve çıkarılmasını kolaylaştırır. T şeklindeki gövde radyografide görülmesini sağlayan baryum sülfat içerir.

Aktif madde levonorgestrel (LNG) gövdedeki silikon (polidimetilsiloksan) depoya yayılır. Bu depo 52 mg LNG içerir, hormonun zaman içerisinde kontrollü olarak salınımına izin veren bir polidimetilsiloksan zarla kaplıdır. Yerleştirdikten sonra başlangıçtaki günlük yaklaşık 20 µg'lık salınma hızı 5 yıllık kullanımdan sonra yavaş yavaş günde 10µg'a iner.

2.4.1.2.6.2. Farmakokinetik

LNG-RİS etki mekanizması birincil olarak lokal ise de uterus içine salgılanan LNG hafifçe sistemik dolaşıma da geçer. Maksimum plazma düzeylerine LNG-RİS'in yerleştirilmesini izleyen birkaç saat içerisinde ulaşır ve ilk birkaç hafta içerisinde 150 ila 200pg/mL düzeyleri ile plato oluşturur. Bu plazma hormon düzeyleri kombine oral kontraseptifler, sadece progesteron içeren haplar ve Norplant® ile sağlanan düzeylerden çok düşüktür (46).

LNG-RİS tarafından salgılanan LNG plazma düzeyleri zaman içerisinde değişmeden kalır ancak bireyler arasında belirgin farklılıklar gösterir (47).

2.4.1.2.6.3. Endometrium morfolojisindeki değişiklikler

Görece düşük plazma düzeylerinin aksine LNG-RİS endometrium ve komşu dokularda yüksek LNG konsantrasyonlarına ulaşır. Doku konsantrasyonlarını araştıran küçük bir çalışmada günde 30µg salgılayan LNG-RİS prototipini kullananlarda endometriumdaki ortalama LNG düzeyi yaklaşık olarak 808 ng/g bulunurken 250µ LNG içeren oral kontraseptif hap kullanan bir grup kadında 3.5 ng/g olarak saptandı (48). Bu LNG-RİS'i endometrium üzerinde endometriumun kalınlaşmasının baskılanmasına yol açan güçlü etkiler göstermesine neden olur.

Yerleştirilmesini izleyen 2 ila 3 hafta içerisinde, lokal LNG konsantrasyonları stromada desidualizasyona, mukozada incelmeye ve inaktif endometriumu yol açar (49).

2.4.1.2.6.4. Overler ve hipofiz üzerindeki etkileri

Overlerin LNG-RİS'e yanıtı doğrudan serum LNG düzeylerine bağlıdır. Ovulasyonun tam olarak baskılanması için günde 50 µg'dan fazla salgılanmalıdır oysa LNG-RİS günde maksimum 20 µg salgılar (50).

Serum LNG düzeyleri bireyler arasında büyük farklılıklar sergiler bu nedenle ovulasyon sadece bazı kadınlarda inhibe olur. LNG-RİS yerleştirmesinden sonra siklusların %5 ila 15'inin anovulatuvar olduğu görülmüştür, bu oranlar dolaşımdaki yüksel LNG düzeyleri ile uyumludur (51). Bu etkiler çoğunlukla kullanımın ilk yılında gözlenir, daha sonra siklusların çoğunluğu ovulatuvar olur (51).

2.4.1.2.6.5. Kontrasepsiyon için LNG-RİS

LNG-RİS'in kontraseptif etkileri LNG'nin uterus kavitesi içerisindeki primer olarak fertilizasyonu engelleyen lokal etkilerinden kaynaklanmaktadır. Yaygın bir ortak yanlış kanı RİA'ların birincil etki mekanizmasının abortusa yol açmasıdır.

İmplantasyona müdahale bakır RİA'ların postkoital etkinliğinde rol oynamaktaysa da eldeki kanıtlar bunun RİA'ları sürekli kullanan kadınlarda geçerli olan mekanizma olmadığını düşündürmektedir (52).

Tüm RİA'lar uterin kavite içerisinde steril bir yabancı cisim reaksiyonuna yol açarak sperm için uygun olmayan bir ortam yaratır (53). LNG-RİS servikal mukusu koyulaştırır (54) ve uterus ile fallop tüpleri içerisinde sperm motilitesi ve fonksiyonunu inhibe eder (55). Ayrıca LNG-RİS glikodelin A (spermin ovum'a bağlanmasını baskılayan endometrial glikoprotein) adlı proteinin ekspresyonunu indükler (56).

LNG-RİS'in kontraseptif etkileri aracın çıkarılmasından kısa süre sonra ortadan kalkar. Çıkarılmasından sonraki bir yıllık yaşam tablosu gebelik oranları 30 yaşın altındaki kadınlarda her 100 kadında 89'dur. Bu oran herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullananmayan kadınlardakine benzerdir (57).

2.4.1.2.6.6. LNG-RİS kullanımını engelleyecek olası nedenler

2.4.1.2.6.6.1. Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) ve infertilite

RİA' lar hakkında en sık sorulan sorulardan biri PID riskini arttırıp arttırmadıklarıdır. Toplamda, mevcut birkaç randomize kontrollü RİA çalışmalarında ki PID oranları genel popülasyondaki oranları geçmez (58).

Afrika, Amerika, Asya ve Avrupada yürütülmüş 13 WHO klinik çalışmasının ortak verilerinde RİA yerleştirilmesinden sonraki ilk 20 günde PID gelişme riski, ileriki herhangi bir zamana göre 6.3 kat fazla olarak bulunmuştur (59).

Yerleştirmeden sonraki ilk 20 günde oluşan yeni PID vakalarının sayısı, 8 yıllık kullanım sırasında her yıl için, tahminen her 100 kadın için yılda 1.4 gibi oldukça sabit ve düşük seviyede kalmıştır. Bu düşük seviye, gelişmiş ülkelerde RİA kullanmayan kadınlardakine eşit hatta daha düşüktür (60). Buna ek olarak bazı çalışmalar LNG-RİS'in muhtemelen servikal mukusu kalınlaştırarak, aslında üst genital bölge enfeksiyonlarına karşı koruma sağladığı ileri sürülmektedir (61).

Nova-T bakırlı RİA ile LNG-RİS'in karşılaştırıldığı bir çalışmada, 3 ve 5 yıllık izlemde LNG-RİS kullanıcılarında PID oranlarının belirgin oranda düşük olduğu saptanmıştır (62).

Cinsel yolla bulaşan hastalık riski düşük olan kadınlardaki randomize çalışmalarda yerleştirmeye bağlı riskin azaltılmasında ampirik antibiyotik profilaksisinin faydası bulunmamıştır (63). Daha sonra ortaya çıkan enfeksiyonlarda cinsel yolla bulaşan patojenlerin rolü cihazdan bağımsızdır. Çoğu PID olgularında aracı çıkartmadan tedavi düzenlenebilir (63).

2.4.1.2.6.6.2. Ektopik gebelik

RİA'larda fertilizasyon olduğu zaman tubal transportla ilgili faktörler veya intrauterin etkiler, normal implantasyonu engelleyebilir. Bu nedenle klinik olarak gebelikle sonuçlanan orantısız sayıdaki başarısızlıklar ektopik gebeliklerdir. Ancak, doğum kontrolü uygulamayanlarla karşılaştırıldığında RİA kullananlardaki ektopik gebeliklerin mutlak sayısı düşüktür, çünkü RİA kullananlardaki toplam gebelik oranı düşüktür.

LNG-RİS kullanan 17360 kadının yapılan bir değerlendirilmesinde, 108 gebelik bildirilmiş ve bunların 44'ünün ektopik olduğu bulunmuştur (64).

Kanıtlar hem bakır T380A hem de LNG-RİS kullanıcılarının ektopik ve intrauterin gebelik genel riskinin önemli derecede az olduğunu göstermektedir. Bu nedenle her ikisi de daha önce ektopik gebelik hikayesi olan kadınlarda korunma için uygun seçenekler olarak değerlendirilmelidir.

Bu bilgi ile uyumlu olarak, ektopik gebelik hikayesini aracın kullanımı için kontrendikasyon olarak sıralayan kısıtlayıcı başlık 2008'de LNG-RİS'in Amerika'daki prospektüsünden çıkarılmıştır.

2.4.1.2.6.6.3. Perforasyon

Perforasyon RİA kullanımının nadir fakat bilinen bir potansiyel komplikasyonudur. Her 1000 yerleştirmede 0'dan 1,3'e değişen sıklıkla olduğu tahmin edilmektedir (65).

Yerleştirme sırasında perforasyondan şüphelenilirse (zor yerleştirme, beklenmeyen yoğun kanama), araç hemen çıkartma iplikleri kullanılarak geri çekilmelidir. Eğer çıkarma ipliklerine erişilemezse veya perforasyon geç teşhis edilirse,

çıkarma için tercih edilen cerrahi girişim laparoskopidir. Asemptomatik hastada cerrahi yolla çıkarma acil değildir, fakat batın içi RİA varlığı benign doğal bir hikaye olarak kabul edilemeyeceği için, şartlar uygun olduğunda operasyon yapılmalıdır.

2.4.1.2.6.7. Yerleştirmenin zamanlaması

Hamile olmayan kadınlarda RİA'lar menstrüel siklusun herhangi bir fazında yerleştirilebilir. Geleneksel olarak, doktorlar kadının hamile olmadığından emin olmak için ya menstrüasyon sırasında yada hemen sonrasında RİA yerleştirmenin en iyi zaman olduğunu düşünürler. Ancak yerleştirmeyi mense göre sınırlamak RİA kullanımını kısıtlar.

LNG-RİS' nin acil korumada etkili olduğu konusunda herhangi bir kanıt yoktur ve bu amaçla kullanılmamalıdır. Menstrüel siklusun ortasında T şeklinde bir RİA yerleştirmenin, menstrüasyon sırasında yerleştirmeden daha yüksek oranda RİA kullanımının devamlılığı sonucunu sağladığı gösterilmiştir. Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından incelenen dokuzbinen fazla T200 RİA yerleştirmesi, menstrüel siklusun 12-17.günleri arasında (siklus ortası) yerleştirme yapılırsa RİA yerleştirmesinden sonraki ilk iki ay içinde beklenmeyen gebelik veya kanama, ağrı, cihaz reddi nedeniyle geri çıkarma ile sonlanmanın daha az olduğunu göstermiştir (66).

LNG-RİS'nin koruyucu etkilerinin oluşması birkaç gün aldığından, hastalar siklus ortası yerleştirmeden sonra en az 7 gün ilişkide bulunmamaları veya destekleyici başka bir yöntemi kullanmaları konusunda uyarılmalıdır.

Normal doğum, sezeryan veya düşük sonrası hemen yerleştirme de kadınlar için güvenli bir seçenek olabilir. Deneyimli bir uygulayıcı tarafından birinci trimesterdeki düşüktüen sonraki yerleştirmede %5 ila %8'lik red oranı bildirmiştir. Oysa ara dönemdeki yerleştirmedeki red oranları %4 ila %5 olarak bildirmiştir (67).

Normal doğum veya sezaryan sonrasında plasentanın gelişinden sonraki 10 ila 30 dakika içinde RİA yerleştirildiğinde red oranı yaklaşık %12-%15'dir (68). RİA birinci trimester küretajından sonra herhangi bir zamanda yerleştirilebilir, fakat ikinci trimester tahliyesi veya erken doğumunun ardından uterus tam toparlanıncaya kadar, yaklaşık olarak 2 ila 3 hafta ertelenmelidir (69). Doğum sonrası yerleştirme 4 haftadan sonra herhangi bir zaman yapılabilir (69).

2.4.1.2.6.8. Yerleştirme tekniği

Çoğu hastada RİA yerleştirmesi öncesinde premedikasyon gerekmez. Eğer dilatasyon gerekirse veya özellikle genç, doğurmamış kapalı serviksli kadınlarda, paraservikal blok rahatlık sağlayabilir. Bazı kadınların servikal kanal içinden alet geçişine karşı vazovagal reaksiyon oluşabilir. Servikal manüplasyona bağlı vazovagal reaksiyon öyküsü olan hastalarda paraservikal blok düşünülebilir.

Seksen hiç doğum yapmamış kadında yapılan bir İsveç çalışması, uygulayıcıların RİA yerleştirmesinden 1 saat önce dilati 400 µg misoprostol kullanımı ile RİA yerleştirmesini daha kolay bulduklarını göstermiştir (69).

Servikal kanalı düzleştirmek için serviks hazırlanmalı ve ön dudağı bir tenakulum ile tutulmalıdır. Retrovert bir uterus için, arka dudağı tutmak bu adıma yardımcı olur. Yerleştirmeden sonraki ay içindeki izlem tüm hastalarda gerekli değildir. Bütün yerleştirmelere önerilmemekle birlikte, zor yerleştirmeleri takiben veya eğitim denemelerinde ultrasonun seçici kullanımı cihazın doğru yerleşimini doğrulayabilir.

2.4.1.2.6.9. LNG-RİS'in kontrasepsiyon dışındaki kullanımları

Kanama düzenindeki değişiklikler

LNG-RİS kullanımı endometrial incelleme, glandüler atrofi ve stromal desidualizasyon ile sonuçlanır (70). Amenore kullanımın ilk yılında LNG-RİS kullanıcılarının %15-20'sinde oluşur ve uzun süreli kullanımda %30-40'a yükselir (71).

2.4.1.2.6.9.1. Menoraji

LNG-RİS yüzün üzerinde ülkede menoraji tedavisi için ruhsat almıştır (72). Menoraji için uygulanan konvansiyonel tedavinin başarısız olduğu 34 çinli kadın üzerine yapılan bir çalışmada LNG-RİS'in yerleştirilmesinden sonraki 2 yıl içinde ortalama menstrüel kan kaybında %98 azalma olduğu gösterilmiştir (73). LNG-RİS veya histerektomiye randomize edilmiş menorajili kadınları karşılaştıran 5 yıllık bir Fin çalışmasında tedavi grupları arasında hayat kalitesi ve memnuniyet ölçüleri benzer bulunmuştur. Ayrıca LNG-RİS grubunda maliyetler belirgin olarak düşüktür (74). LNG-RİS ile endometrium rezeksiyonu veya termal balon ablasyonu karşılaştırmaları, her iki tedavi seçeneğinin benzer hasta memnuniyeti ve kanamada belirgin azalma sağladıkları gösterilmiştir (75).

Bir Cochrane analizinde menoraji tedavisinde ablasyonla LNG-RİS'i doğrudan karşılaştıran 5 randomize çalışmayı içermekteydi (75). Bunların, ikisi ablasyonla 1 yılda daha iyi kanama kontrolü sağladığını (75,76), diğer üçü bir ile 3 yılda kanama kontrolünde iki seçenek arasında bir fark olmadığını göstermiştir. Yeni Zelanda'da gerçekleştirilen 83 kadının katıldığı randomize çalışmada, 2 yıl sora LNG-RİS ile cerrahi tedavilerinin maliyetlerini karşılaştıran tüm çalışmalar LNG-RİS'in etkinlik maliyet oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir (76).

2.4.1.2.6.9.2. Anemi

Doğurgan kadınlarda aneminin en sık sebebi aşırı menstrüel kanama olduğundan, kanamada LNG-RİS kullanımı ile ilintili büyük azalma, hemoglobin, hematokrit ve serum ferritininde beklendiği gibi sürdürülebilir artışla sonuçlanır (77). Sağlıklı kadınlardaki LNG-RİS uzun dönem çalışmaları, hemoglobin konsantrasyonlarında başlangıç değerlerine kıyasla ortalama olarak 5 yıllık kullanım sonrası 1,6 g/dL ve 7 yıllık kullanım sonrası 1,44 g/dL sürdürülebilir artış olduğunu göstermiştir (78). Siklusun son 10 gününde 250 µg levonorgestrel veya LNG-RİS ve 2 mg oral estradiol alan 40 perimenapozal kadın ile gerçekleştirilen randomize bir çalışmada (79), LNG-RİS grubunda kanama düzensizlikleri giderek azalmış ve 12 ayda kadınların %83'ü amenoreik hale gelmiştir.

2.4.1.2.6.9.3. Hormon replasmanı sırasında endometriumun korunması

LNG-RİS kullanımı östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda endometrium koruması sağlar ve 90'ın üzerindeki ülkede LNG-RİS'in ruhsatlı endikasyonudur (72).

2.4.2.2.6.9.4. Leiomyom

LNG-RİS'in fibroidlerle ilişkili kan kaybını azalttığı gösterilmiştir, bununla beraber genel olarak uterus boyutlarını veya fibroidlerin büyüklüklerini azaltma yeteneği hakkında tutarlı daha az veri vardır (80). Myomu olan uterus büyüklüğü ≤ 12 hafta olan ve uterus boşluğu normal olan 67 kadının katıldığı bir Rus çalışmasında, LNG-RİS 12 ayda kan kaybını oldukça azaltmış, uterus ve leiomyom ebatlarını küçültmüştür (81).

2.4.1.2.6.9.5. Adenomyozis ve endometriyozis ile ilintili pelvik ağrının tedavisi

Birçok küçük pilot çalışma LNG-RİS'in adenomyozis ve endometriyozis ile ilişkili pelvik ağrı tedavisinde yararlı olabileceğini ileri sürmektedir (82). LNG-RİS'in cerrahi girişim sonrasında yerleştirilmesini değerlendiren iki çalışmada, endometriyozis için laparoskopi ile tedavi edilen kadınlardaki dismenore semptomlarının belirgin azalması ile sonuçlanmıştır (83,84).

Diğer bir randomize çalışmada, LNG-RİS ile endometriyozisli kadınlarda elde edilen hayat kalitesi artışı ve ağrı azalmasının, evre 3-4 hastalıkta bile, GnRH agonistleriyle sağlananla kıyaslanabilir olduğu bulunmuştur (85).

Adenomyozisi olan 29 kadında yapılan bir Brezilya çalışmasında, manyetik rezonans görüntüleme ile uterus hacminde azalma olmadan myometrium ile endometrium arasındaki kavşak bölgesinin kalınlığında azalma olduğu gösterilmiştir (86).

2.4.1.2.6.9.6. Kanser ve endometrium hiperplazisi tedavisi

LNG-RİS tedavisi ile endometrium hiperplazisinin tam histolojik regresyona uğradığının kanıtları vardır (87). Bir Norveç çalışması, basit ve atipik hiperplazisi olan 370 kadında gözlem, oral progestinler ve LNG-RİS'i karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, LNG-RİS oral progestinler ve gözlem üzerinde üstünlük sağlamıştır ve maksimum 106 aylık izlemde kansere dönüşen hiç vaka yoktur (88).

Kanıtlanmış erken evre endometrium kanseri bulunan kadınlarda, üç olgu serisinde LNG-RİS ile tedavi bildirilmiştir. Evre 1 endometrium karsinomlu toplam 27 kadını içeren bu çalışmalar, LNG-RİS uygulamasından sonra %25 ila %75 arasında regresyon oranları göstermiştir (89).

2.4.2. İnvaziv Yöntemler

2.4.2.1. D/C (Dilatasyon Küretaj)

Birinci ayda kanamayı azaltır fakat takip eden aylarda kan kaybı D/C' den önceki seviyelere kadar yükselir (14). Bu nedenle D/C artık DUK tedavisinde yeri olmayan fakat klinik pratikte oldukça fazla kullanılan bir yoldur (14).

2.4.2.2. Birinci jenerasyon endometrial ablasyon teknikleri

Ashermann düşük sonrası D/C ile amenore arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Histerektomi materyalinde oblitere olmuş kaviteyi görmüş ve “amenorrhoea atretica” olarak adlandırmıştır (90).

Histeroskopik rezeksiyon intrauterin myomlarda kullanılan ilk etkili ablasyon yöntemidir ve 1976'da Neuwirth ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (91). Daha sonra histerektomiye alternatif olarak lazer ablasyon, radyofrekans monopolar rezeksiyon ve rollerball ablasyon yöntemleri geliştirilmiştir (92).

2.4.2.2.1. Histeroskopik lazer ablasyon

Endometrial ablasyonda ilk olarak neodymium YAG lazer kullanılmıştır (92). Dokuya dokunulmadan yapılan bu lazer tekniği kısa süreli bir tedavi sağlamış ve dokuya dokunularak yapılan teknikten daha az etkilidir. Non randomize kontrollü çalışmalar göstermiştir ki histeroskopik lazer ablasyon hastalarda yüksek oranda tedavi memnuniyeti sağlar. Amenore oranları %20-60 'tır (93). Tekrar cerrahi müdahale oranları %7-27 'dir. Maliyeti yüksektir çünkü lazer ekipmanı ve tek kullanımlık fiberler kullanılmaktadır.

2.4.2.2.2. Transservikal endometrial rezeksiyon (TCRE)

Non randomize prospektif çalışmalarda %79-92 hasta memnuniyeti, %26-40 amenore oranları bildirilmiştir. Hastaların tekrar cerrahi bir müdahale geçirme oranları %20-27'dir. Randomize kontrollü çalışmalarda TCRE ile lazer ablasyon etkinliği benzerdir. Fakat operasyon süresi, fiyatı ve sıvı absorpsiyon oranları endometrial ablasyonda daha fazladır (93).

2.4.2.2.3. Rollerball endometrial ablasyon

Rollerball endometriyal ablasyon Avustralya’da geliştirilmiştir. Kullanımı için daha az beceri ve deneyim gerektirir. Lazer ablasyona göre işlem süresi daha kısadır. Tedavi edici etkinlikleri TCRE ve lazer ablasyon ile benzerdir.

Histeroskopik endometrial ablasyon abdominal histerektomi (94) ve vaginal histerektomi (95) ile karşılaştırılmıştır. Tedaviden 2 yıl sonra hayat kalitesi abdominal histerektomide daha yüksek bulunmuştur (94). Başka bir randomize kontrollü çalışmada vaginal histerektomi, histeroskopik endometrial rezeksiyon ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hayat kalitesi, cinsel yaşam açısından belirgin bir farklılık bulunamamıştır. Fakat hasta memnuniyeti vaginal histerektomide daha yüksek bulunmuştur (vaginal histerektomi %94, %87 endometrial rezeksiyon) (95).

Birinci jenerasyon endometrial ablasyon ve rezeksiyon histereskopi eşliğinde yapıldıklarından dolayı güvenilirdir ve komplikasyon oranları azdır (96). Perioperatif komplikasyonlar; uterin perforasyon, sırasında barsak ve visseral organ yaralanmaları, kanama, genital trakt yanıkları, sıvı yükünden dolayı kardiyovasküler problemlerdir (97). Endometrial rezeksiyon işlemleri histereskopi eşliğinde yapıldığından dolayı hastalarda hiponatremi, su intoksikasyonu, serebral ödem ve kardiyak yüklenme görülebilir. Fatal seyreden hiponatremiye bağlı serebral ödem TCRE’de rapor edilmiştir (98). Sıvı distansiyona bağlı yan etkiler %0,14-4 arasında görülmektedir (99).

Endometrium karsinomu tanısındaki gecikme endometrial ablasyon yöntemlerinin bir dezavantajıdır. Bu nedenle işlem öncesi endometrial biyopsi alınması tavsiye edilir. Eğer premalign bir lezyon var ise bu tedaviden vazgeçilmelidir (100).

Bu tedavilerin başka bir sorunu da tedavi sonrası gebelik düşüncesidir. Tahmini gebelik meydana gelme oranı %0,2-1,6’ dır (101). Gebelik kaybı ve diğer gebelik komplikasyonları artmıştır. Yirmiyedi haftadan daha fazla ilerleyen 11 gebelik gösterilmiş, bunların beşinde IUGR, yedisinde preterm doğum gözlenmiştir (102).

Birinci jenerasyon endometrial ablasyon tekniklerinin başarısızlığı inkomplet ablasyon ile ilgilidir (103). İşlem sırasında yeterli distansiyon sağlanamazsa görüntü engellenir ve işlem bütün endometriuma aynı etkinlikte yapılamaz. Bu tekniklerin öğrenilmesi zordur ve uzun zaman alır (104). Farklı yöntemler kullanılarak endometriumun hazırlanması tedavinin etkinliği için önemlidir. İşlem öncesi ince endometrium kısa ve uzun vadede daha iyi sonuçlar verir (105). Bunun için operasyon öncesi GnRH analogları ve danazol verilmesi etkili olur.

2.4.2.3. İkinci jenerasyon ablasyon teknikleri

Bu teknikler doksanlı yılların başlarında geliştirilmiştir. Birinci jenerasyona göre daha az cerrahi yetenek gerektirmektedir ve daha az risk taşımaktadır.

2.4.2.3.1. Termal balon ablasyon

Termal balon ablasyon uterin kaviteye uygulanan bir balon ve bir jeneratör içermektedir. Balon uygulandıktan sonra içerisi sıvı ile doldurulur ve sıvının ısısı artırılarak endometrium hasarlandırılır. Termal balon ablasyon ilk kez 1994’de tanımlanmıştır. Rollerball ablasyon ve termal balon ablasyonun karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada tedaviden 5 yıl sonra hasta memnuniyetleri ve sonrasındaki histerektomi oranları benzerdir (106).

2.4.2.3.2. Histeroskopik sıcak salin solüsyonuyla histeroskopik ablasyon

İkinci jenerasyonda histeroskopi eşliğinde olan tek uygulamadır. Dışarıda 90°C’ e kadar ısıtılmış %0,9 salin uterin kaviteye direkt olarak verilir ve 50-55 mmHg basınç kullanılır. Daha fazla basınçta tubal geçiş olabilir. Bu uygulamanın potansiyel komplikasyonu serviks yanığıdır (107).

2.4.2.3.3. Mikrodalga endometrial ablasyon

Mikrodalga enerjisi ilk defa Sharp ve arkadaşları tanımlanmıştır (108). Uygulama esnasında uterus içerisindeki sıcaklık devamlı olarak ölçülür. TCRE ile kıyaslanan bir randomize kontrollü çalışmada hasta memnuniyetleri (%75) ve amenore (%40) oranları benzer olarak bulunmuştur (109).

2.4.2.3.4. Kryo endometrial ablasyon

Endometrial ablasyonda uygulanan kimyasal olmayan ilk tekniktir. İlk kez 1967’de tanımlanmıştır. Amenore oranları %50 civarındadır (110). Rollerball ablasyon ile kıyaslanan bir randomize kontrollü çalışmada 6 ay sonunda PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart) skorunu 75’in altına düşürme oranları kryoablasyonda %86, rollerball ablasyonda %89 oranında bulunmuştur.

2.4.2.4. Histerektomi

Histerektomi disfonksiyonel uterin kanamalarda kesin çözümdür fakat morbiditesi ve mortalitesi olan hospitalizasyon süresi ve birkaç hafta düzelme süresi gerektiren bir süreçtir (111).

Elli yaşın altında benign sebeplerle yapılan histerektomilerin mortalite oranı 20000’de birdir (112). CREST çalışmasına göre minor ve major komplikasyon oranı vaginal histerektomide %25, abdominal histerektomide %40’dır. Major komplikasyon oranı vaginal histerektomide %5, abdominal histerektomide %7’dir (113). Bu oranlar endometrial ablasyon yöntemlerinden anlamlı olarak yüksektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Eylül 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya menoraji şikayetiyle başvuran 33-50 yaş arası 66 gönüllü kadın dahil edildi.

Tablo 3.1. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri.

<i>Alınma Kriterleri</i>	<i>Dışlanma Kriterleri</i>
Uterus boyutu 12 gebelik haftasından küçük	Hemoglobin <8 gr/dl
Endometrial biyopsi sonucu malignite veya atipik hiperplazi gelmeyen	Kronik böbrek yetmezliği
Çocuk isteği olmayan	Ciddi karaciğer hastalığı
	Genel durum bozukluğu
	Hastaların daha önce menoraji tedavisi alması
	Bilinen kanama bozukluğu olması
	Trombo-emboli hikayesi/varlığı
	Aktif seksüel geçişli hastalık varlığı
	Sebebi bilinmeyen vaginal kanama olması
	Jinekolojik kanser öyküsü olması
	Diabetes mellitus gibi kronik hastalığı olması
	Uterus boyutu 10 gebelik haftasından büyük
	Submukozal myom veya polipi olanlar
	İntramural 4 cm'den büyük myomu olanlar
	Biyopsi sonucu malignite şüphesi olanlar
	Çocuk isteği olanlar olarak

Hastalara menoraji tedavi seçeneklerinin etkinlikleri, yan etkileri ve komplikasyonları hakkında detaylı bilgi verildi. Çalışmaya katılmak isteyen, dışlanma kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan kadınlar çalışmaya alındı (Tablo 3.1). Çalışmaya alınan kadınlar, çalışma protokollerinden birine alınmadan önce, vital bulguları kaydedildi, hemogram, biyokimyasal parametreleri ve kanama profili değerlendirildi. Bütün hastaların serum Fe, FeBK, serum ferritin değerlerine bakıldı. Bütün hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ağırlıkları (kg) değerlendirildi. Bütün hastaların tedavi öncesinde pap smear ile servikal patolojileri ekarte edildi. Uterus,

adneksler ve endometrial kalınlık transvaginal USG ile aynı kişi tarafından değerlendirildi. Endometrial kalınlık ölçümü aynı kişi tarafından uzun ekseninde en geniş ön-arka çap ölçülerek tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildi. Tedavi öncesi bütün hastalardan endometrial biyopsi alındı. Endometrial biyopsi pipelle ile lokal anestezi olarak yapıldı. Ayrıca adet kanama miktarını laboratuvar koşullarında ölçme imkanımız olmadığından adet günlüğü tutmaları istendi. Subjektifliği azaltmak için hastalara devamlı aynı marka ped kullanmaları ve aynı miktarda kirlenince pedlerini değiştirmeleri önerildi.

Hastalardaki kanama miktarının doğru olarak tespit edilebilmesi tanı için önemlidir. Kanama miktarını belirleyecek objektif ve pratik bir yöntem bulmak için ise pek çok araştırma yapılmıştır. Kadınlarda mens kanama miktarı objektif kanıtlar ile her zaman korele olarak gitmez. Menstrüel kanamanın derecesi ölçülmelidir. Hallberg alkaline hematin yöntem ile mens kanama ölçümünü ortaya koymuştur (9). Alkaline hematin metod ile havlu ve tamponları %5 NaOH ile kullanılmıştır (114). Bu metod uğraştırıcı ve zahmetli bir yoldur.

Higham ve arkadaşları semi-kantitatif bir metod geliştirmişlerdir. Bu metod şekil ile kan kaybı miktarının ölçümüne dayanmaktadır. Bu yöntem “pictorial blood loss assesment chart (PBAC)”dır. Bu yöntem tampon veya pedlerin hafif, orta, ağır şekilde kirlenmesi, bunların puanlandırılması ve en sonunda bu puanların toplanması esasına dayanmaktadır. Buna göre cut-off skorun 100 puan olarak alınması 80 mL’den fazla kanama ile korele olduğu bulunmuştur (115). Alkaline hematin yöntemiyle karşılaştırıldığında yöntemin spesifikliği %89, sensitivitesi %86 olarak bulunmuştur (115).

Janssen ve arkadaşları daha kullanışlı bir yöntem olan modifiye pictorial chart’ı geliştirmişlerdir. Bu yöntemle daha büyü bir çalışma yaparak menoraji için cut-off skorunu 185 puan olarak belirlemişlerdir (116). Bu yöntemlerin en güvenilir olanı spektrofotometrik ölçüm yöntemi olan “Alkaline Hematin” metodudur (115). Ancak bu, klinik açıdan uygulanması zor bir metottur. Biz de hastalarımızdaki menorajiyi saptamak amacıyla modifiye PBAC metodunu kullandık. Bu amaçla hastalardan bir menstruel siklus boyunca kullandıkları pedleri biriktirmeleri istendi. Toplanan pedler boyanma derecelerine ve üzerindeki pıhtıların büyüklüğüne göre skorlandı. Minimal boyanma 1 puan, orta derecede boyanma 5 puan, tamamen boyanma 20 puan; küçük pıhtılar 1 puan, büyük pıhtılar 5 puan olarak değerlendirildi (117). Bu yöntemle yapılan

hesaplama sonucu, kullandığı tüm pedlerin toplam skoru 185'in üstünde olan hastalar menorajili grup içinde değerlendirildi. Skoru 185 ve altında kalanlar menorajili grubun dışında değerlendirildi (118).

		1	2	3	4	5	6	7	8
1 puan									
5 puan									
20 puan									
Küçük Pıhtı 1 puan Büyük pıhtı 5 puan	Pıhtı (Var /Yok)								

Şekil 3.1. Modifiye PBAC chart.

Hastalar iki gruba ayrılarak 29 hastaya LNG-RİS uygulanırken 37 hastaya oral progestagen verildi. LNG-RİS siklusun ilk 7 günü aynı kişi tarafından uygulandı. Hiçbir hastada lokal veya genel anestezi gerekmedi. Bütün hastalara LNG-RİS aynı kişi tarafından uygulandı. Hiçbir hastada LNG-RİS uygulayımı sırasında perforasyon veya benzeri komplikasyonlar gözlenmedi. Uygulama sonrası hastalar yarım saat dinlendirilip kanama kontrolü ve USG kontrolü sonrası evlerine gönderildi. Diğer 37 hastalardan da oral medroksiprogesteron asetat 5mg (farlutal® 5mg'lık tabletten günde 2 defa) siklusun 16-25.günleri kullanmaları istendi.

Her iki gruptaki hastalar 6. ayda kontrole çağrıldılar. Adet günlüklerini de getirmeleri istendi. LNG-RİS grubundaki hastalarda transvaginal USG ile araç kontrol edildi ve endometrial kalınlık yeniden ölçüldü. Medroksiprogesteron alan gruptaki hastaların transvaginal USG ile endometrial kalınlıkları değerlendirildi. Hemogram, serum Fe, FeBK, ferritin değerleri kontrol edildi. Adet günlüklerinden modifiye PBAC değerleri hesaplandı. İlaç kullanımındaki yan etkiler sorgulandı.

LNG-RİS grubundaki iki hastada yapılan transvaginal USG'de LNG-RİS'in yerinde gözlenmediği izlendi. Bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Bu hastaların biri diğer tedavi seçeneklerini de kabul etmedi. Diğer hastaya histerektomi yapıldı. LNG-RİS

grubundaki iki hasta kanama miktarlarında artma nedeniyle tedaviyi reddetti bu iki hastaya histerektomi yapıldı.

Her iki grupta da demografik özellikler ve başlangıç parametreleri karşılaştırılmasında Student T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Aynı gruptaki değişimler için Wilcoxon eş testi kullanıldı. İki grup arasındaki değişimlerin karşılaştırılmasında Student T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

LNG-RİS grubunda yaş 33-49 arasındaydı ortalama değer $41,68 \pm 4,616$ idi. MPA grubunda yaş 33-50 arasındaydı ortalama değer $42,04 \pm 3,967$ idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,764$).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının yaş dağılımı.

	Grup	N	Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Yaş	LNG-RİS	25	33	49	41,68	4,616
	MPA	28	33	50	42,04	3,967

Ortalama gebelik sayısı LNG-RİS grubunda $2,84 \pm 0,987$ MPA grubunda gebelik sayısı ortalama $2,71 \pm 1,213$ 'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,671$).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının gebelik sayısı dağılımları.

	Grup	N	Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Gebelik sayısı	LNG-RİS	25	1	5	2,84	0,987
	MPA	28	1	5	2,71	1,213

Hastaların trombosit sayıları LNG-RİS grubunda ortalama 213880 ± 48532 , MPA grubunda ortalama 218464 ± 46980 'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,624$).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının trombosit sayısı dağılımları.

	Grup	N	Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Trombosit	LNG-RİS	25	152000	3350000	213880	48532,910
	MPA	28	155000	3200000	218464	46980,281

Hastaların başlangıçtaki ortalama hb değerleri LNG-RİS grubunda $10,29 \pm 1,175$ gr/dL, MPA grubunda $10,39 \pm 1,053$ gr/dL'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,742$).

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının hemoglobin seviyesi dağılımları.

	Grup	N	Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Başlangıç hb değeri	LNG-RİS	25	8	13	10,29	1,175
	MPA	28	8	12	10,39	1,053

Hastaların başlangıçtaki kanamalı gün sayısı LNG-RİS grubunda ortalama $8,24 \pm 1,985$, MPA grubunda ortalama $7,82 \pm 1,124$ 'dür. Başlangıçtaki günlük ped sayıları LNG-RİS grubunda ortalama $7,28 \pm 1,308$, MPA grubunda $5,64 \pm 0,78$ 'dir. Başlangıçtaki PBAC skoru LNG-RİS grubunda ortalama $320 \pm 52,935$, MPA grubunda $308,9 \pm 48,902$ 'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,432$).

Tablo 4.5. Çalışma gruplarının kanamalı gün sayısı dağılımları.

	Grup	N	Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Kanamalı gün sayısı	LNG-RİS	25	6	16	8,24	1,985
	MPA	28	5	10	7,82	1,124

Tablo 4.6. Çalışma gruplarının günlük ped sayısı dağılımları.

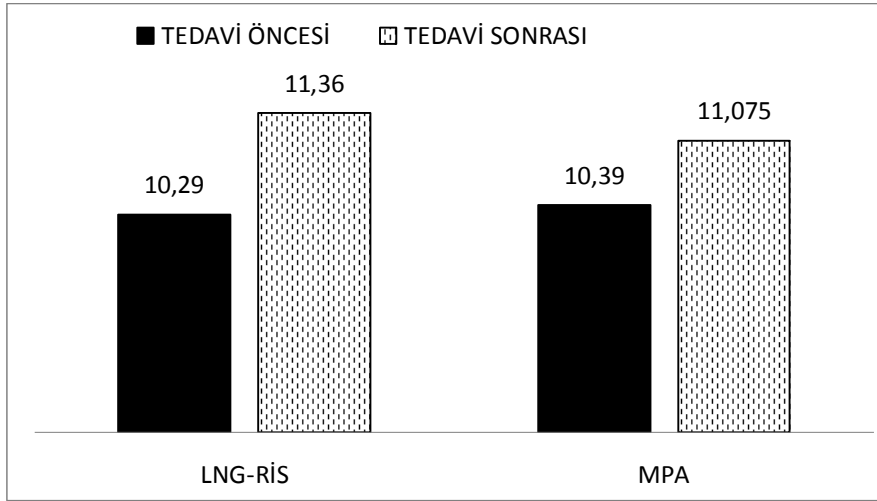
	Grup	N	Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Günlük ped sayısı	LNG-RİS	25	5	10	7,28	1,308
	MPA	28	4	7	5,64	0,780

Hastaların tedavi öncesindeki endometrium kalınlıkları LNG-RİS grubunda ortalama $10,29 \pm 3,378$ mm, MPA grubunda $10 \pm 3,067$ mm'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,652$).

LNG-RİS grubunda tedavi sonrası ortalama hb değeri $11,360 \pm 0,8312$ dir. LNG-RİS grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hb değerlerinde anlamlı artış saptandı ($p=0,001$). MPA grubunda tedavi sonrası ortalama hb değeri $11,075 \pm 0,7575$ dir. MPA grubunda da tedavi öncesi ve tedavi sonrası hb değerlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($p=0,001$). İki grup birbirleriyle karşılaştırıldığında LNG-RİS grubunda hb artışı daha fazla görüldü, bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,009$).

Tablo 4.7. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Hb seviyeleri.

	Grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Hb	LNG-RİS	Tedavi Öncesi	25	8	13	10,29	1,175
		Tedavi Sonrası		10	13	11,360	0,8312
	MPA	Tedavi Öncesi	28	8	12	10,39	1,053
		Tedavi Sonrası		9,5	12,8	11,075	0,7575



Şekil 4.1. Hemoglobin değerleri (gr/dL).

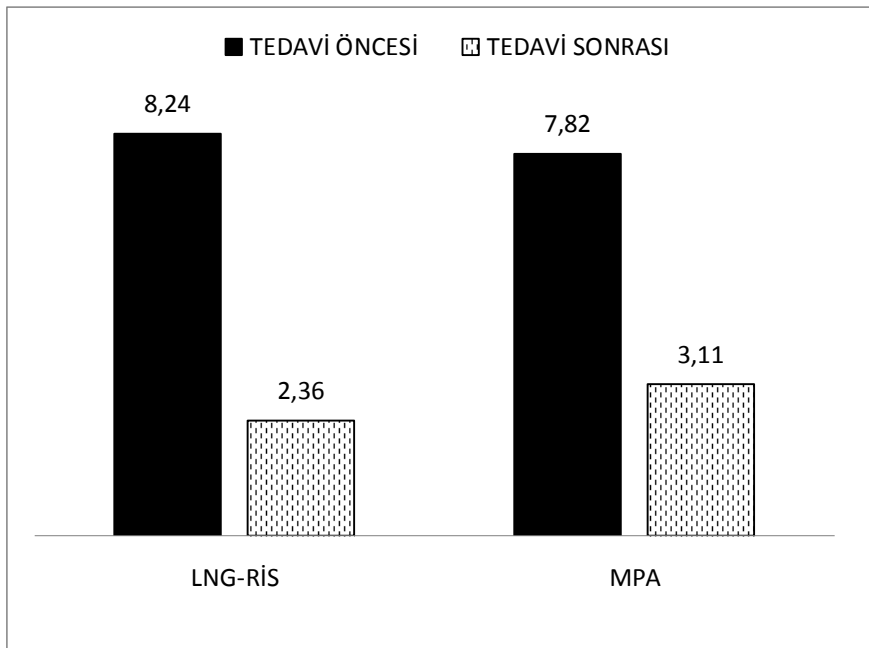
LNG-RİS grubunda kanamalı gün sayısı tedavi sonunda ortalama $2,36 \pm 0,757$ dir. LNG-RİS grubunda tedavi öncesi ve sonrasında kanama gün sayısında anlamlı olarak bir azalma saptandı ($p=0,001$). MPA grubunda kanama gün sayısı ortalama $3,22 \pm 0,875$ dir. MPA grubunda da kanama gün sayısında anlamlı olarak bir azalma saptandı ($p=0,001$). İki grup birbirleriyle karşılaştırıldığında kanama gün sayısında LNG-RİS grubunda MPA grubuna göre daha fazla bir düşüş saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$).

LNG-RİS grubunda değiştirilen günlük ped sayısı tedavi sonrası ortalama $2,88 \pm 0,833$ ’tür. LNG-RİS grubunda günlük ped sayısında anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,001$). MPA grubunda günlük ped sayısı ortalama $2,75 \pm 0,701$ ’dir. MPA grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası günlük ped sayısında anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,001$). İki grup karşılaştırıldığında LNG-RİS grubunda günlük ped sayısında MPA grubuna göre daha fazla bir azalma saptandı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

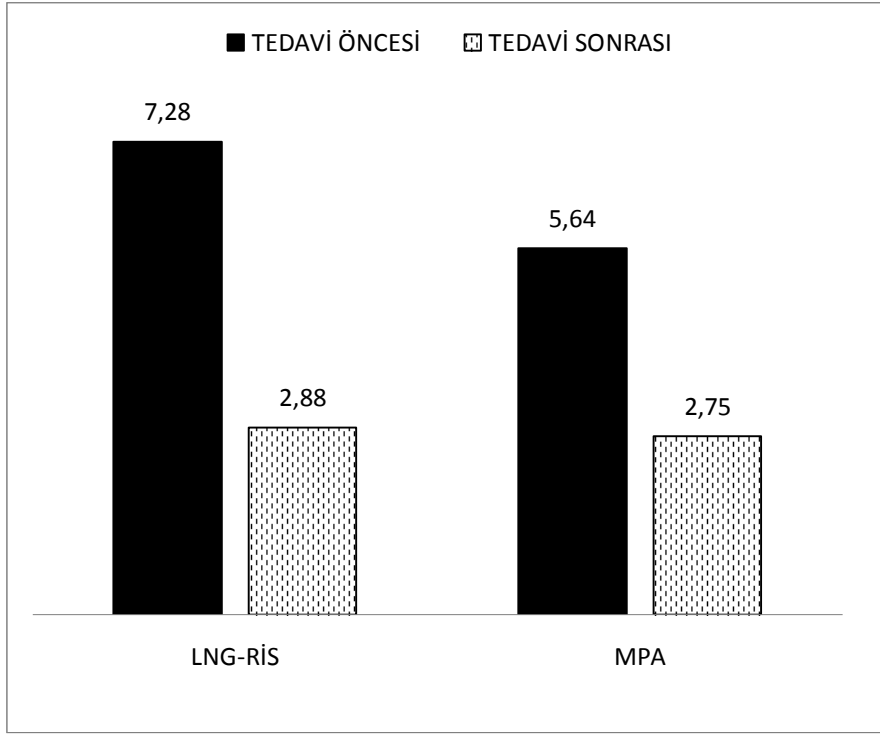
LNG-RİS grubunda PBAC skoru tedavi sonunda ortalama $159 \pm 35,581$ 'dir. LNG-RİS grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası PBAC skorunda anlamlı bir düşüş saptandı ($p=0,001$). MPA grubunda PBAC skoru tedavi sonunda ortalama $205,71 \pm 31,023$ 'dür. MPA grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası PBAC skorunda anlamlı bir düşüş saptandı ($p=0,001$). İki grup karşılaştırıldığında LNG-RİS grubunda PBAC skorunda daha fazla bir düşüş saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$).

Tablo 4.8. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kanama gün sayısı, günlük ped miktarı ve PBAC skor değişimi.

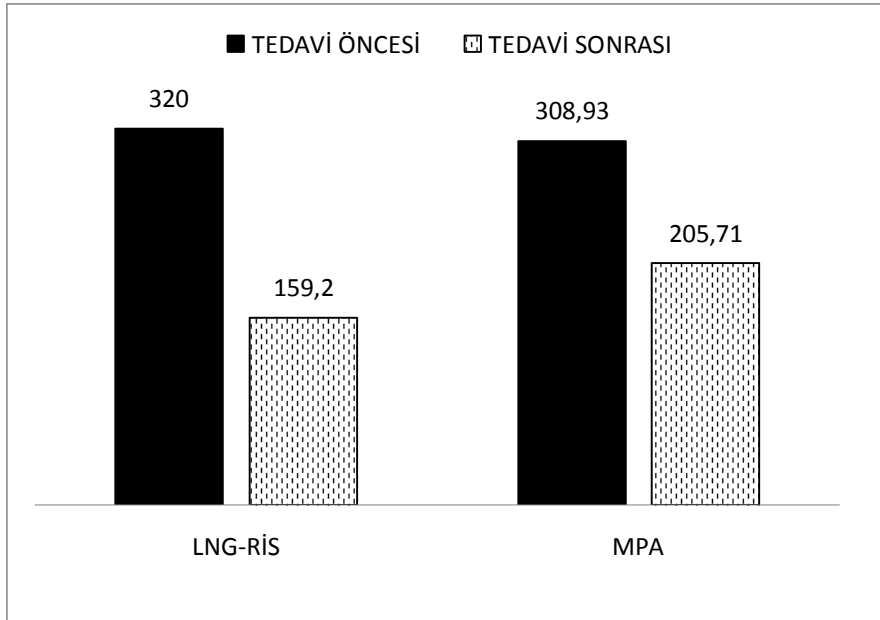
	Grup	N		Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviasyon
Kanama Gün Sayısı	LNG-RİS	25	Tedavi Öncesi	6	16	8,245	4,6145
			Tedavi Sonrası	1	4	2,36	0,757
	MPA	28	Tedavi Öncesi	5	10	7,82	1,124
			Tedavi Sonrası	2	5	3,11	0,875
Günlük Ped Sayısı	LNG-RİS	25	Tedavi Öncesi	5	10	7,28	1,308
			Tedavi Sonrası	2	5	2,88	0,833
	MPA	28	Tedavi Öncesi	4	7	5,64	0,780
			Tedavi Sonrası	2	4	2,75	0,701
PBAC	LNG-RİS	25	Tedavi Öncesi	220	410	320	52,935
			Tedavi Sonrası	95	220	159,2	35,581
	MPA	28	Tedavi Öncesi	225	410	308,9	48,902
			Tedavi Sonrası	155	280	205,7	31,023



Şekil 4.2. Kanama gün sayısı.



Şekil 4.3. Günlük ped sayısı.



Şekil 4.4. PBAC skoru.

Hastaların başlangıçtaki serum Fe değerleri LNG-RİS grubunda ortalama $41,04 \pm 22,542$ $\mu\text{g/dL}$, MPA grubunda $55,61 \pm 59,029$ $\mu\text{g/dL}$ 'dir. Tedavi sonrası Fe değerleri LNG-RİS grubunda ortalama $76,6 \pm 26,114$ $\mu\text{g/dL}$, MPA grubunda $77,64 \pm 35,116$ $\mu\text{g/dL}$ 'dir. LNG-RİS grubunda serum Fe değerinde tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0,001$). MPA grubunda serum Fe değerleri tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0,001$). Her iki grup karşılaştırıldığında serum Fe yükselmesinde anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,162$).

Hastaların başlangıçtaki serum ferritin değerleri LNG-RİS grubunda ortalama $8,245 \pm 4,6145$ ng/mL , MPA grubunda ortalama $13,568 \pm 9,9926$ ng/mL 'dir. Tedavi sonrası serum ferritin değerleri LNG-RİS grubunda ortalama $18,81 \pm 13,387$ ng/mL , MPA grubunda ortalama $16,71 \pm 10,075$ ng/mL 'dir. LNG-RİS grubunda serum ferritin değerinde anlamlı bir artış saptandı ($p=0,001$). MPA grubunda da serum ferritin değerinde anlamlı bir artış saptandı ($p=0,003$). Her iki grup karşılaştırıldığında LNG-RİS grubunda serum ferritinde daha fazla bir artış izlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$).

Hastaların başlangıçtaki FeBK değerleri LNG-RİS grubunda $349,72 \pm 42,452$ $\mu\text{g/dL}$, MPA grubunda $349,71 \pm 43,081$ $\mu\text{g/dL}$ 'dir. Tedavi sonrası FeBK değerleri LNG-RİS grubunda ortalama $315,20 \pm 35,116$ $\mu\text{g/dL}$, MPA grubunda $319,25 \pm 24,300$ $\mu\text{g/dL}$ 'dir. LNG-RİS grubunda FeBK değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p=0,001$). MPA grubunda da FeBK değerinde anlamlı düşüş saptandı ($p=0,001$). Her iki grup karşılaştırıldığında FeBK değerindeki düşüşte anlamlı fark saptanmadı ($p=0,665$).

Tablo 4.9. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Fe değişimleri.

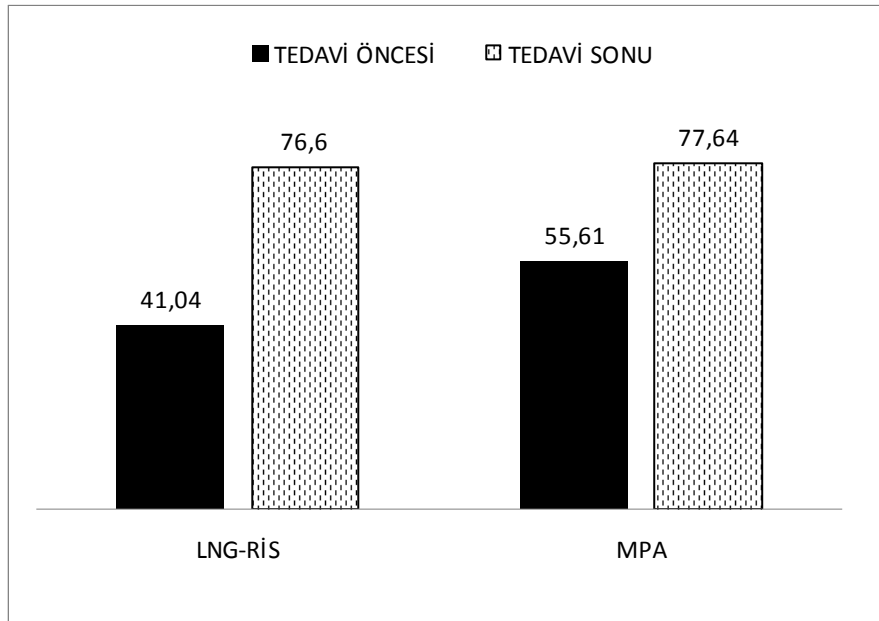
	Grup	N		Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Serum Fe	LNG-RİS	25	Tedavi Öncesi	15	99	41,04	22,542
			Tedavi Sonrası	35	150	76,6	26,114
	MPA	28	Tedavi Öncesi	20	336	55,61	59,026
			Tedavi Sonrası	45	125	77,64	21,024

Tablo 4.10. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ferritin değişimleri.

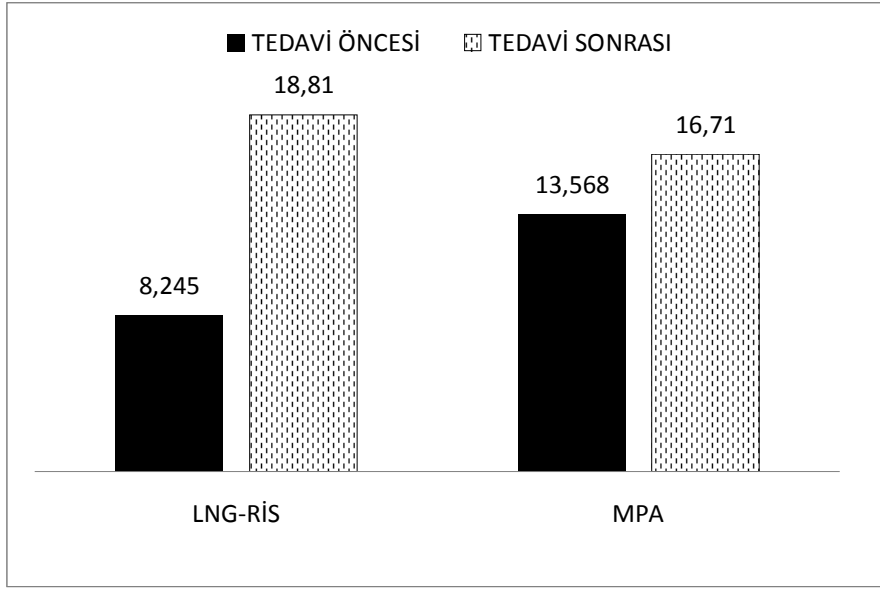
	Grup	N		Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Ferritin	LNG-RİS	25	Tedavi Öncesi	3,4	25	8,245	4,6145
			Tedavi Sonrası	7	58	18,81	13,387
	MPA	28	Tedavi Öncesi	3,5	38,9	13,598	9,9926
			Tedavi Sonrası	5	41	16,71	10,075

Tablo 4.11. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası FeBK değişimleri.

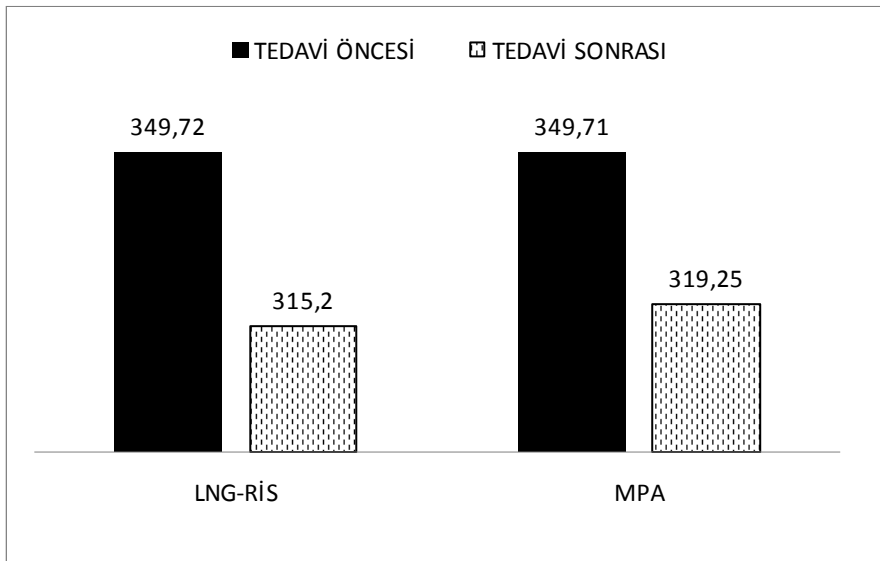
	Grup	N		Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
FeBK	LNG-RİS	25	Tedavi Öncesi	243	418	349,72	42,452
			Tedavi Sonrası	240	375	315,20	35,116
	MPA	28	Tedavi Öncesi	230	420	349,71	43,081
			Tedavi Sonrası	257	363	319,25	24,300



Şekil 4.5. Serum Fe.



Şekil 4.6. Serum ferritin.



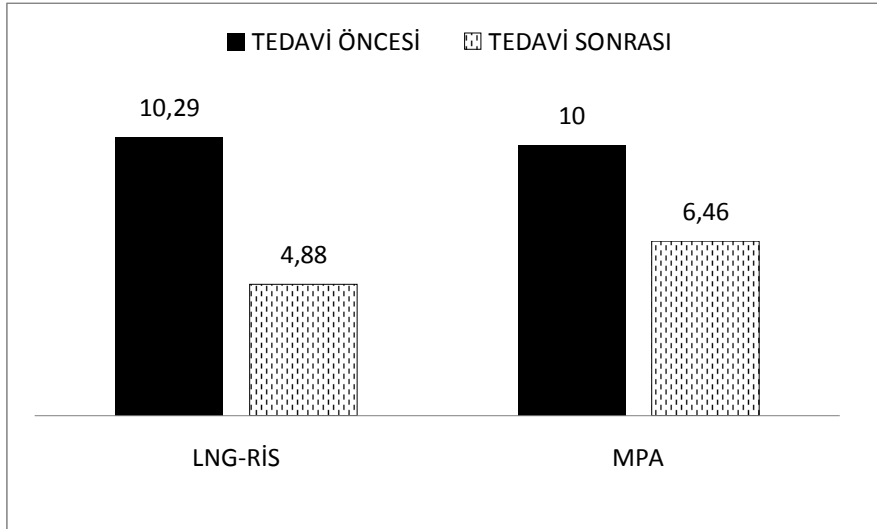
Şekil 4.7. FeBK.

Hastaların başlangıçtaki endometrial kalınlık değerleri LNG-RİS grubunda $10,29 \pm 3,378$ mm, MPA grubunda $10 \pm 3,067$ mm'dir. Tedavi sonrası endometrial kalınlık değerleri LNG-RİS grubunda ortalama $4,88 \pm 1,394$, MPA grubunda $6,46 \pm 1,290$ 'dür. LNG-RİS grubunda endometrial kalınlıklarda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,001$). MPA grubunda da endometrial kalınlıklarda

anlamli azalma saptandı (p=0,001). Her iki grup karşılaştırıldığında LNG-RİS grubunda endometrial kalınlıkta daha fazla bir azalma saptandı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,043).

Tablo 4.12. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası endometrial kalınlık değışimleri.

	Grup	N		Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Endometrial Kalınlık	LNG-RİS	25	Tedavi Öncesi	5	20	10,29	3,378
			Tedavi Sonrası	3	9	4,88	1,394
	MPA	28	Tedavi Öncesi	4	20	10,0	3,067
			Tedavi Sonrası	4	9	6,46	1,290

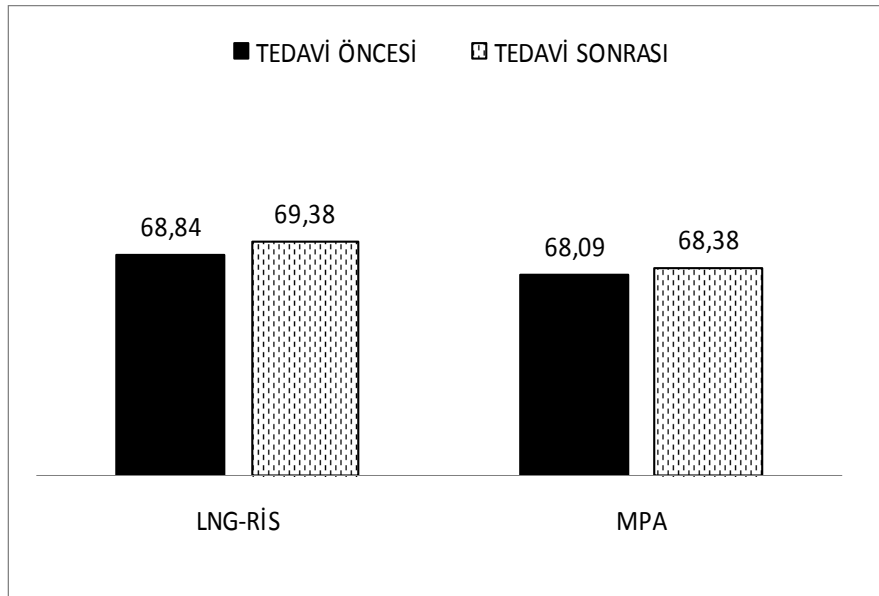


Şekil 4.8. Endometrial kalınlık.

Hastaların başlangıçtaki ağırlıkları LNG-RİS grubunda ortalama $68,84 \pm 5,289$ kg, MPA grubunda $68,09 \pm 6,330$ kg'dır. Tedavi sonrası hastaların ağırlıkları LNG-RİS grubunda ortalama $69,38 \pm 5,083$ kg, MPA grubunda $68,38 \pm 6,149$ kg'dır. LNG-RİS grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastaların kilogram değışikliğinde istatistiksel olarak anlamli bir artma saptandı (p=0,025). MPA grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastaların kilogramlarında istatistiksel olarak bir değışim saptanmadı (p=0,248). Her iki grup karşılaştırıldığında LNG-RİS ve MPA gruplarında hastaların kilogramlarındaki artmasında istatistiksel olarak anlamli farklılık bulunmadı (p=0,238).

Tablo 4.13. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ağırlık değişimleri.

	Grup	N		Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Hastaların Kilogramları	LNG-RİS	25	Tedavi Öncesi	56	78	68,84	5,289
			Tedavi Sonrası	58	78	69,38	5,083
	MPA	28	Tedavi Öncesi	56	83	68,09	6,330
			Tedavi Sonrası	58	81	68,38	6,149



Şekil 4.9. Hastaların kilogramları.

LNG-RİS grubunda 2 hasta kanama miktarlarında artıştan şikayet etti. Bu iki hastaya sonrasında histerektomi yapıldı. Histerektomi sonrası hastaların patoloji piyeslerinin sonucu benign kaynaklı nedenler olarak geldi. LNG-RİS grubunda hasta kontrollerinde 2 hastada aracın yerinde olmadığı tespit edildi. Bu hastalardan bir tanesine histerektomi yapıldı, diğer hasta sunulan diğer tedavi seçeneklerini kabul etmedi.

MPA grubunda 5 hasta ilaç kullanımındaki uyumsuzluk nedeniyle tedaviyi bıraktı. Bu hastalardan 3'ü tedavi seçeneklerinden LNG-RİS'i kabul etti, diğer 2'si histerektomi seçeneğini kabul etti. Histerektomi seçeneğini kabul eden hastalardan

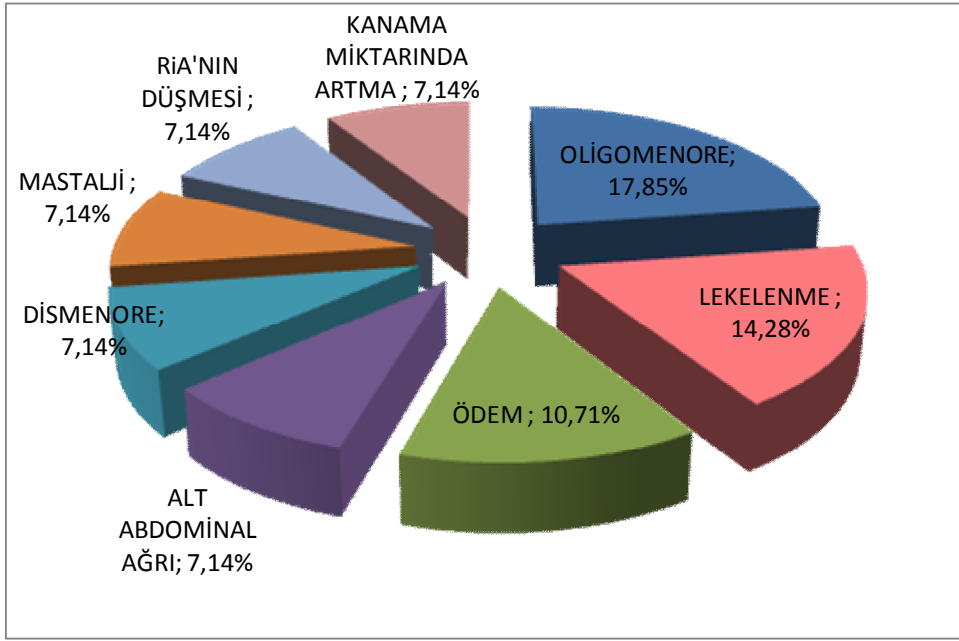
birinin patolojisi basit atipisiz endometrial hiperplazi olarak geldi. MPA grubunda 4 hasta da kanama miktarlarında artış nedeniyle tedaviden vazgeçti. Bu hastalardan 2'sine LNG-RİS uygulandı diğer 2 hasta tedavi seçeneklerinden histerektomiye kabul etti. Hastaların piyes patolojilerinin sonucu benign nedenler olarak geldi.

LNG-RİS grubunda 5 (%17,85) hastada oligomenore gelişti, MPA grubunda hiçbir hastada oligomenore gelişmedi. LNG-RİS grubunda 4 (%14,28) hastada lekelenme şikayeti meydana geldi fakat bu şikayet nedeniyle hiçbir hasta aracı çıkarttırmak istemedi. MPA grubunda 3 (%9,37) hastada lekelenme meydana geldi, yine bu grupta da bu şikayet nedeniyle hastalar tedaviyi bırakmadı.

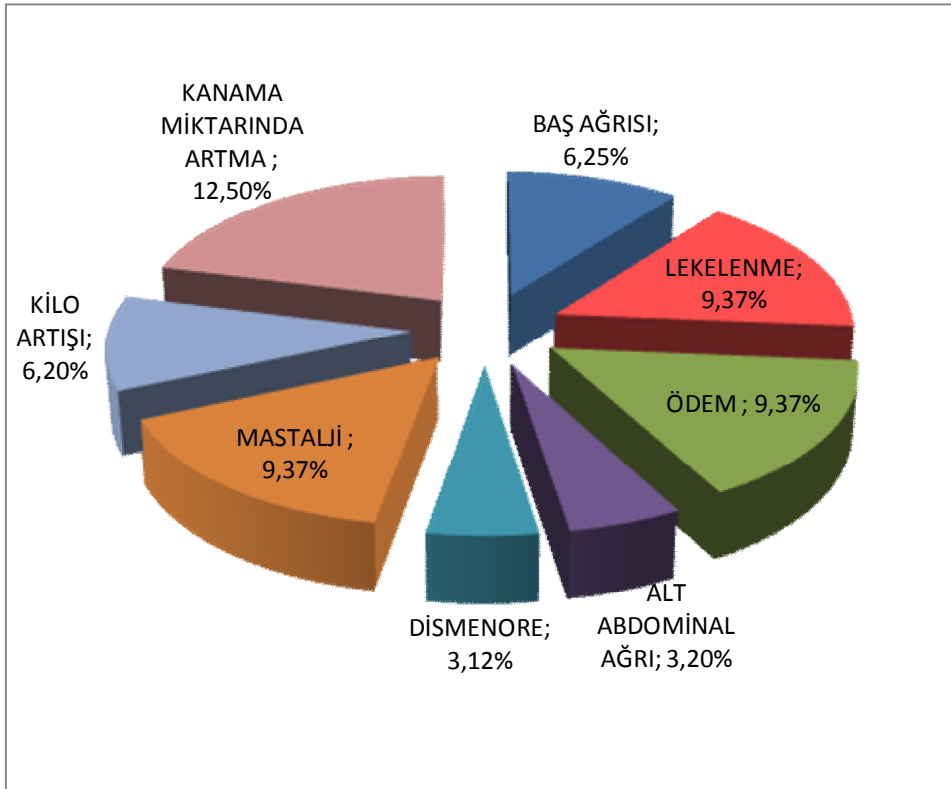
Her iki grupta da mastalji gözlemlendi. LNG-RİS grubunda 2 (%7,14) hastada MPA grubunda 3 (%9,37) hastada mastalji gözlemlendi. Her iki grupta da ödem hemen hemen aynı oranlarda LNG-RİS grubunda %10,71 (3 hasta), MPA grubunda %9,37 (3 hasta) oranında izlendi.

LNG-RİS grubunda 2 (%7,14) hastada dismenore gözlenirken, MPA grubunda 1 (%3,12) hastada dismenore gözlemlendi. LNG-RİS grubunda 2 (%7,14) hastada vaginal akıntı gözlenirken MPA grubunda 1 (%3,12) hastada vaginal akıntı gözlemlendi. LNG-RİS grubunda 2 (%7,14) hasta alt abdominal ağrıdan şikayetçi olurken MPA grubunda 1 (%3,12) hasta alt abdominal ağrıdan şikayetçi oldu.

MPA grubunda 2 (%6,25) hastada baş ağrısı izlenirken LNG-RİS grubunda hiçbir hastada baş ağrısı gözlenmedi. MPA grubunda 2 (%6,25) hasta kilo artışından şikayet ederken LNG-RİS grubunda hiçbir hasta bundan şikayetçi olmadı.



Şekil 4.10. LNG-RİS Yan Etkiler.



Şekil 4.11. MPA Yan Etkiler.

5. TARTIŞMA

Menoraji, menstrüel kan kaybının 80 mL'den fazla olduğu durumları tanımlar (119). Menoraji kadınların sosyal hayatını olumsuz yönde etkileyen önemli bir klinik problemdir ve kadınlarda demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir (18). Menoraji premenapozal hastalarda sık karşılaşılan bir problemdir (120). Kadınlardaki menstrüel kan kaybını objektif olarak ölçmek her zaman mümkün olmamaktadır, fakat kadınların anamnezindeki yakınmaları ile menstrüel kan kayıpları arasında korelasyon bulunmaktadır (121). Seksen mL'den fazla kanamalarda anemi insidansı yükselir ve genelde hb 12 gr/dL'in altına düşer. Normal hb miktarı menorajiyi dışlamaz (sensitivite %43, spesifite %94) (116).

Birçok anormal uterin kanamanın nedeni gelişen klinik ve laboratuvar tanı yöntemleri sayesinde ortaya çıkarılabilmektedir. Ancak tüm bu yöntemler kullanıldıktan sonra dahi herhangi bir organik patolojinin tespit edilemediği hastaların sayısı da az değildir. Bu klinik durum ise disfonksiyonel uterin kanama olarak adlandırılmaktadır (1). Menoraji premenopozal kadınlardaki demir eksikliği anemisinin ana nedenlerinden birini oluşturmakla kalmayıp, aynı zamanda bu kadınların günlük aktivitelerini de kısıtlamaktadır (122). Yapılan çalışmalarda menoraji tanısı alan kadınlarda anemi oranının %67 olduğu bildirilmiştir ancak serum hemoglobin düzeyinin normal olmasının (>12 g/dl) menoraji tanısını ekarte ettirmediği belirtilmiştir (4).

Anormal uterin kanamalarda tedavi opsiyonları medikal (hormonal, nonhormonal) ve cerrahi (histerektomi, endometrial ablasyon) olarak ikiye ayrılır (123). Yapılan bir çalışmada, 1994-95 yıllarında İngiltere'de menoraji nedeniyle yapılan histerektomi sayısı 23,056 iken, 2002-03 yıllarında bu sayının 8332'ye düştüğü tespit edilmiştir (124). Biz bu çalışmada medikal, hormonal tedavi yöntemlerinden LNG-RİS ile MPA'ı tedavi etkinliği yönünden karşılaştırdık.

LNG-RİS jinekolojide son yıllardaki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. İkibindokuz ekim'de FDA LNG-RİS'i ağır menstrüel kanaması olan kadınlarda kullanımı için onaylamıştır (125).

Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışma LNG-RİS'in güçlü kontrasepsiyon etkinliğinin yanında; menoraji, endometrial hiperplaziler, hormon replasman tedavisi, endometriozis, adenomiyozis gibi klinik durumlarda da etkili tedavi sağladığını göstermiştir. Ayrıca dismenore, premenstruel semptomlar ve pelvik enfeksiyonlar üzerinde azaltıcı etkisi olması, etkilerinin araç çıkarıldıktan sonra kaybolması ve endometrial atrofi gelişen kadınlarda bile 3 ay içinde menstrüel siklusun yeniden başlaması önemli avantajlarıdır (126). LNG-RİS uterusda lokal olarak etki ettiğinden daha az sistemik hormonal yan etki oluşturmakta ve endometriumda daha yüksek doza ulaşarak etkisi artmaktadır. Esas olarak etkisini endometriumda atrofi oluşturup östrojene cevabı azaltarak gösterir. Ayrıca levonorgestrelin prostaglandinler ve diğer sitokinler üzerinde azaltıcı etkisi de hem kanamayı azaltmada hem de dismenore ve premenstruel semptomları gidermede etkilidir (45).

Oral progesteronların menoraji tedavisinde kullanılması ilk kez 1960'da tanımlanmıştır (127). Progesteronun etki mekanizması; endometrial östrojen ve progesteron reseptörlerini down regüle ederek, endometrial parakrin mekanizmaların değişimi ve ovulasyon inhibisyonu yoluyla kanamayı azaltmaktır (79). Silkusun 15-26 gün arası progestogen kullanımı menoraji tedavisinde diğer medikal tedavilere göre (danazol, traneksamik asit, NSAİİ, LNG-RİS) bir avantaj sağlamaz. Yirmibir gün kullanılan progestogen tedavileri mens kanamalarında anlamlı azalma sağlar fakat güçlü yan etkileri vardır, uzun süreli kullanımı önerilmez (128). Adetin 5-25. günlerinde 15 mg/gün'lük dozlar ise menstruel kanamayı %80-85 oranında düşürür. Ovulatuvar sikluslu kadınlarda kanamayı azaltmaz hatta artırabilir. Ancak etkili olabilmeleri için gereken yüksek dozlarda sistemik hormonal yan etki insidansı da artar. Yan etkiler kullanılan progestagenin tipi, dozu ve kullanım süresine bağlıdır. En sık görülenler sırasıyla; kilo artışı, baş ağrısı ve göğüslerde gerginlik hissi, bulantı, mood değişikliği, libido kaybıdır (129). Oral progesteronlarda asıl problem ise hasta uyumu ve tedaviye devamın oldukça düşük olmasıdır. Cochrane derlemelerinde oral progesteronların plasebo karşılaştırmalı çalışması bulunmamaktadır. Diğer tedavi modaliteleri ile sadece norethisterone karşılaştırılmıştır. Sadece luteal faz kullanımında diğer tedavilerle arasında bir fark bulunamamış, traneksamik asit ve danazole göre de daha az efektif olduğu gözlenmiştir (128).

Bizim çalışmamızda 6 aylık tedavi sonucunda MPA grubunda tedaviyi bırakma oranı %24,32, LNG-RİS grubunda %13,79 oranındaydı.

LNG-RİS aslında kontraseptif olarak geliştirilmiştir fakat DUK tedavisindeki etkinliği de kanıtlanmıştır. Lokal levonorgestrel salgılar ve endometrial büyümeyi süprese eder. Menstrüel kan kaybını anlamlı olarak (%97 oranında) azaltır (130). İlk birkaç ay ara kanamadan şikayet fazladır. Fakat 1 yıl sonra çoğu hasta sadece 1 gün adet görür. %15 amenoreik olur (131).

Lethaby AE ve arkadaşları LNG-RİS'in menoraji tedavisinde 21 günlük norethisterone tedavisine göre daha etkin olduğunu göstermişlerdir (132). LNG-RİS kullanan grup oral tedavi alan gruba göre daha tatminkardır. LNG-RİS diğer medikal tedavilere göre daha masraflıdır fakat LNG-RİS 5 yıl kullanılmaktadır.

Sholten ve arkadaşları bakırlı RİA kullanan 23 kişilik gruba, LNG-RİS kullanan 23 kişilik grubu karşılaştırmışlar. Altı ay sonra LNG-RİS'de ortalama kan kaybında 40 mL'ik azalma bulurken, bakırlı RİA grubunda 20 mL'lik artış izlemişlerdir (133).

Irvine ve arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada menorajisi olan 44 kadını 2 gruba ayırmışlardır. Her grup 22 kişiden oluşturulmuştur. Birinci gruba oral progestin norethisteron, ikinci gruba LNG-RİS uygulanmıştır. Hastalar 36 ay izlenmiş her iki tedavide menstrüel kan kaybında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Oral progestin kullanan gruptan, yan etkilerinin fazla olması ve kullanım zorluğu nedeniyle ayrılma fazla gözlenmiştir (134).

Milsom ve arkadaşları LNG-RİS, flurbiprofen ve traneksamik asitin etkinliğini karşılaştırılmış ve her üç grupta da menstrüel kanamanın azaldığını gözlemlemişlerdir. Fakat LNG-RİS grubunda en fazla azalma izlenmiştir (135).

Lethaby ve ark. 5 değişik gruba yaptıkları çalışmada LNG-RİS'i; NSAİİ, traneksamik asit, oral norethisteron ve danazol ile menoraji tedavisindeki etkisi açısından karşılaştırmışlar ve 3 ay sonunda LNG-RİS grubunda kanama %94 azalırken bu oran oral norethisteron'da %83, traneksamik asit'te %44, NSAİİ (flurbiprofen)'de %21, danazol'de %86 bulunmuştur (136,137).

Kriplani ve arkadaşları traneksamik asit ve medroksiprogesteron asetatın menstrüel kanama süresini anlamlı düzeyde azalttığını saptamışlar, ancak iki ilaç arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Ayrıca bu çalışmada traneksamik asitin 3. ayda menstrüel kanama miktarını (PBAC skoruna göre) %60,3, medroksiprogesteron asetatın %57,7 azalttığını tespit etmişlerdir (138).

Reid ve Virtanen Kari LNG-RİS ile mafenamik asidi karşılaştırmışlardır. Toplam 51 hastadan oluşan prospektif randomize çalışmada 6 ay sonunda LNG-RİS menstrüel kanamayı mefenamik aside göre anlamlı şekilde azaltmıştır (139). Oral medikal tedavi LNG-RİS'e göre 6 kat daha az masraflıdır. Fakat her hasta başına düşen toplam maliyet LNG-RİS'e göre 1,2 kat daha fazladır (139).

Bizim çalışmamızda da her iki tedavinin de menorajiyi tedavi etmede etkin olduğu gözlenmiştir. Kanamalı gün sayısında MPA grubunda %73'lük, LNG-RİS grubunda %58'lik bir azalma saptanmıştır. LNG-RİS grubunda kanamalı gün sayısında daha fazla bir düşüş izlendi, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$). MPA grubunda PBAC skorlamasına göre menstrüel kanamada ortalama % 32'lik, LNG-RİS grubunda % 57'lik bir azalma sağlandı. Yine LNG-RİS grubunda PBAC skorlamasında MPA'a göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,002$).

TCRE ile LNG-RİS'i karşılaştıran 2 tane randomize kontrollü çalışma vardır. Bu çalışmalara göre LNG-RİS TCRE'e göre mens kanamalarını daha az oranda azaltmıştır (%67-%8-90). Bu iki farklı tedavi modalitesinde hasta memnuniyetleri eşit olarak bulunmuştur. LNG-RİS'de TCRE'e kıyasla daha fazla progestojenik yan etkiler mevcuttu. Bu iki tedavide de hastaların daha önce medikal tedavi alıp almadığı belirtilmemiştir (140).

Hurskainen R. ve arkadaşlarının 1994-2002 arasında yaptığı 236 hastalık bir LNG-RİS'le histerektomiyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada; bu iki tedavi modalitesinin de menorajide etkin olduğunu fakat histerektominin 3 kat daha masraflı olduğunu göstermişler (141).

LNG-RİS'in kolay kullanımı ve kanıtlanmış tedavisi ile DUK tedavisinde kullanımı öne çıkar. Daha önce de belirttiğimiz gibi menoraji kadınlarda Fe eksikliği anemisinin en önemli sebebidir. Birçok çalışmada menorajiye yönelik tedavi modalitelerinin aynı zamanda Fe eksikliği anemisini de düzelttiği gösterilmiştir.

Faundes ve arkadaşları LNG-RİS'in demir eksikliği anemisini önleme ve tedavi etmede etkin olduğunu göstermişlerdir (142).

Xia ve arkadaşları LNG-RİS kullanan hastaları 36 ay takip etmişler ve ortalama hemoglobin değerinin 12,1 g/dL den 13,5 g/dL'e ve ortalama ferritin değerlerinin de 21,9 ng/dL'den 92,8 ng/dL'e yükseldiğini ve yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (73).

Kriplani ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada; traneksamik asit ve medroksiprogesteron asetatın tedavi sonrası hemoglobin düzeylerini anlamlı derecede arttırdığını bulmuşlardır. Ancak iki ilaç arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (138).

Monteiro ve arkadaşları 2002'de yaptıkları bir çalışmada; 24-49 yaş arası 44 kadına LNG-RİS uygulamışlardır. Kadınlar 12 ay takip edilmiş, hb konsantrasyonlarına bakılmış. Hastaların hb konsantrasyonları ortalama 10,2 g/dL'den 12,8g/dL'e yükselmiştir ($p<0,01$) (143).

Kriplani ve arkadaşları 2006'da yaptıkları bir çalışmada; 63 tane menorajili kadına LNG-RİS uygulamış ve hastaları 4 yıl takip etmişlerdir. Takip sırasında 6 hastada LNG-RİS spontan olarak çıkmış, 9 hastada yerinden oynamıştır. Oniki ay sonunda hastaların hemoglobinlerinde ortalama $1,06\pm 1,7$ g/dL'lik bir artış saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların endometrial kalınlıkları ortalama $3,4\pm 3,53$ oranında azalmıştır ($p<0,001$) (144).

Heikkila ve arkadaşları 1982'de yaptıkları bir çalışmada LNG-RİS ve bakırlı RİA kullanan hastaların 1 yıl tedavi sonrası serum ferritin düzeylerindeki değişime bakmışlardır. LNG-RİS grubunda serum ferritin düzeylerinde artış saptanmıştır fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Fakat bakırlı RİA grubunda serum ferritin düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır (145).

İmperato ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; 1992 ile 1999 arasında gelen hastalardan kontrasepsiyon istemeyen 38 kişilik bir gruba oral progestin, kontrasepsiyon isteyen 185 kişilik gruba da rahim içi araç önermişlerdir. Kontrasepsiyon isteyenlerin 68'ine LNG-RİS diğer 117 kişiye bakırlı RİA yerleştirilmiştir. Kadınlarda ki endometrial ve anemi parametreleri incelenmiş. Oral progesteron ve LNG-RİS tedavisinde menstrüel kanamanın anlamlı bir şekilde azaldığı izlenmiş, serum ferritin ve hemoglobin seviyeleri anlamlı bir şekilde artmıştır. Bakırlı RİA yerleştirilen grupta kanama gün sayısında artış, serum ferritin seviyelerinde düşüş izlenmiştir (146).

Bizim çalışmamızda; LNG-RİS grubunda ortalama hb değerinin 10,29 g/dL'den 11,36 g/dL'e, MPA grubunda 10,39 g/dL'den 11,075 g/dL'e yükseldiği ve her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğunu saptanmıştır ($p=0,001$). İki grup birbirleriyle karşılaştırıldığında LNG-RİS grubunda hb artışı daha fazla bulundu bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$).

LNG-RİS grubunda ortalama serum ferritin değerlerinin 8,245'den 18,81'e yükseldiğini, MPA grubunda ise 13,598'den 16,71'e yükseldiğini gözlemledik. Her iki gruptaki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı, fakat LNG-RİS grubundaki artış oranı MPA grubuna oranla istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p=0,008$). Biz çalışmamızda hastaların serum Fe ve FeBK'lerini de kıyasladık. LNG-RİS grubunda hastaların ortalama serum Fe seviyeleri 41,04'den 76,6'a yükseldiğini, MPA grubunda ise 55'den 77'e yükseldiğini gözlemledik. Her iki gruptaki serum Fe artışı istatistiksel olarak anlamlıydı. Fe yükselmesindeki artışta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,162$).

Blumenthal ve arkadaşları LNG-RİS'i, oral kontraseptifler ve cerrahi yöntemleri kıyaslamışlardır ve LNG-RİS'i tedavide daha kostefektif olarak bulmuşlardır (147).

Cooper ve arkadaşları medikal tedavilerle endometrial transservikal rezeksiyonu (TCRE) karşılaştırmışlardır. İki ve 5 yıl takibinde TCRE anlamlı olarak daha fazla hasta tatmini sağlamıştır. Medikal tedavi verilen grupta 5 yıl içerisinde cerrahi müdahale oranı %77, TCRE grubunda %27'dir. Histerektomi oranları medikal tedavi verilen grupta %18 TCRE grubunda %19 olarak bulunmuştur (148).

Bahomondes ve arkadaşları 2001' de yaptıkları bir çalışmada; 206 sağlıklı kadını iki gruba ayırmışlardır. Yüzüçüne kontraseptif yöntemlerden depo MPA, diğer 103'ne bakırlı RİA uygulanmıştır. Bu kadınlar 5 yıl takip edilmiştir. Depo MPA grubunda kadınların ağırlıklarında 4,3 kg'lık, bakırlı RİA grubunda 1,8 kg'lık bir artış saptanmış. Bu iki gruptaki artış da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (149).

Sheng ve arkadaşları 2008'de yaptıkları bir çalışmada; 94 kadına LNG-RİS uygulamışlar ve bu hastaları 3 yıl takip etmişlerdir. Hastalardaki en sık yan etkiler; %28,7'de kilo artışı, %12,8 alt abdominal ağrı olarak bulmuşlardır (84).

Bizim yaptığımız çalışmada LNG-RİS grubunda hastaların ortalama ağırlıklarının 68,84 kg'dan 69,38 kg'a, MPA grubunda 68,09 kg'den 68,38 kg'a çıktığı gözlemlendi. LNG-RİS grubundaki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$). MPA grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,248$).

LNG-RİS'in takılmasından sonraki ilk aylarda sekretuar görünümde olan endometrium desidualize olmuş stromanın arasında hala görünse de bir ay sonra siklik aktivitede belirgin bozulma olur (150). Kullanım uzadıkça morfolojik değişiklikler endometriumda daha düzenli dağılım gösterir. İlk aylardaki bu düzensiz yapılanma lekelenmelerin ilk aylarda sık görülmesinin de nedenidir. Bizim çalışmamızda LNG-

RİS grubunda %14,28, MPA grubunda %9,37'lik lekelenme oranı gözlemlendi. Lekelenme literatürde ilk aylarda LNG-RİS'in en sık yan etkisi olarak belirtilir (151). Bunun nedeni daha önce de anlatıldığı gibi levonorgestrel'in ilk aylarda endometriumda homojen dağılmaması ve yer yer atrofi odakları ve damarsal değişiklikler yaparak düzensiz dökülmeler oluşturmaktadır (151).

Pakarinen ve arkadaşları 1995'de yaptıkları bir çalışmada LNG-RİS'in endometrium incelenmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir (152).

Bizim yaptığımız çalışmada LNG-RİS grubunda endometrium kalınlığı ortalama tedavi öncesi 10,29 mm'den tedavi sonunda 4,86 mm'e incelendiği gözlemlendi. Bu inceleme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). MPA grubunda da 10 mm'den 6,46 mm'e gerilediği gözlemlendi. Bu inceleme de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). İki grup kıyaslandığında LNG-RİS'de daha fazla bir inceleme meydana gelmiştir ($p=0,043$). LNG-RİS grubunda endometriumda daha yüksek doz levonorgestrel salgılayarak daha fazla atrofi oluşturmaları beklenen bir sonuçtu.

Medikal tedavi ile endometrial ablasyon yöntemleri karşılaştırıldığında endometrial ablasyon yöntemleri yüksek oranda hasta memnuniyeti ve hastalarda yüksek yaşam kalitesine sahiptir (148). LNG-RİS'in ablasyona üstünlükleri düşük maliyet, hastane yatışı gerektirmemesi, fertilitenin korunması ve uzmanlaşmış hekimlere gereksinim olmamasıdır.

Birinci jenerasyon ablasyon yöntemleri histeroskop konusunda deneyim gerektirir. Daha az deneyimli cerrahlar 2. jenerasyon ablasyon yöntemlerini kullanırlar.

Ağır menstrüel kanaması olan kadınlarda LNG-RİS ile histerektominin hayat kalitesi üzerine farkı yoktur. Beş yıllık izlemde histerektomi 3 kat daha pahalı bir uygulamadır (141). Histerektominin başka bir dezavantajı da fertilitenin bitmesidir.

LNG-RİS'in uzun dönemde en önemli klinik yan etkisi amenore ve oligomenore yapmasıdır. Literatürde bu oran %20-55 olarak belirtilmiştir. Hasta bu konuda yeterince bilgilendirilmezse amenore tedaviyi bırakmanın en sık nedeni olabilir. Hastalar adet görmediklerinde gebe kalma veya menapoza girme kaygısıyla geri dönmektedirler. Hastalar RİA takılırken bu konuda detaylı olarak bilgilendirilmeli ve adet görmemelerinin gebelik veya over yetersizliği belirtisi olmadığı anlatılmalıdır. Birkaç yıldır amenoreik olan kadınlarda dahi aracın çıkartılmasından sonra birkaç ay içinde normal menstruasyon görülür. Kadınlara LNG-RİS'in kontraseptif etkisinin

tamamen geri dönüşlü olduğu ve fertilitenin araç çıkarıldıktan sonra hemen geri döneceği anlatılırsa amenore nedeniyle tedaviyi bırakma oranı azalır (45).

Çalışmamızda 6 ayın sonunda LNG-RİS grubunda %17,85 (28 hastanın 5 tanesinde) oranında oligomenore gelişti. Hastalar daha önce bu konuda bilgilendirildikleri için hiçbir hasta tedaviyi bırakmak istemedi. MPA grubunda hiç oligomenore izlenmedi.

LNG-RİS'in salgıladığı levonorgestrel'in sistemik dolaşıma karışan miktarı düşük olsa da sistemik hormonal yan etkilere neden olur. Mastalji, kilo artışı, ödem başta olmak üzere nadiren hirsutismus, akne, baş ağrısı gibi semptomlar da bildirilmiştir (144). Bu etkiler ilk 6 aydan sonra kaybolur. Yine de özellikle mastalji ilk aylarda tedaviyi bırakma nedeni olabilir. Bizim çalışmamızda LNG-RİS grubunda hastaların %7,14'de, MPA grubunda ise hastaların %9,37'de mastalji meydana gelmiştir. Hiç bir hasta bu yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmak istememiştir.

Şişkinlik hissi ve ödem de sık karşılaşılan yan etkilerdendir. Biz de tedavi sonunda LNG-RİS grubunda %10,71 oranında ve MPA grubunda ise %9,37 ödem şikayeti ile karşılaştık ancak bu nedenle tedavileri bırakan olmadı.

LNG-RİS grubunda diğer yan etkiler; 2 hastada dismenore, 2 hastada alt abdominal ağrı, 2 hastada kanama miktarında artma meydana geldi. Kanama miktarında artma olan 2 hastadan biri diğer tedavileri kabul etmedi. Diğer hastaya histerektomi yapıldı. LNG-RİS grubundaki 2 hastada RİA'nın yerinden çıktığı gözlemlendi.

MPA grubunda diğer yan etkiler; 2 hastada baş ağrısı, 1 hastada alt abdominal ağrı, 1 hastada dismenore, 4 hastada kanama miktarında artma meydana geldi. Kanama miktarında artma olan 2 hastaya LNG-RİS uygulandı diğer 2 hastaya histerektomi yapıldı. MPA grubundaki 5 hasta ilaç kullanımındaki uyumsuzluk nedeniyle tedaviden vazgeçti.

Çalışmamızda genel olarak tedaviyi bırakma oranı LNG-RİS grubu için 6 ayın sonunda toplam 4 hasta %14,2 (4 hasta) oldu. Bunların 2 tanesi kanama miktarında artış nedeniyle, 2 tanesi RİA'nın yerinden çıkması nedeniyle tedaviyi bıraktı. MPA grubunda ise tedaviyi bırakma oranı 6 ay sonunda %24,2 (9 hasta) oldu. Bunlardan 4 tanesi kanama miktarında artış nedeniyle, diğer 5 hasta ilaç kullanımındaki uyumsuzluk nedeniyle tedaviyi bıraktı.

6. SONUÇLAR

Menorajide medikal tedavi önemli bir yer tutmaktadır. Bunun yanında etkin medikal tedavi gereksiz cerrahi girişimlerinde azalmasını sağlayacaktır. Biz de çalışmamızda menoraji tedavisinde en sık kullanılan medikal tedavi yöntemlerinden oral MPA ile LNG-RİS'i karşılaştırdık. LNG-RİS ve MPA kadınlarda etkinliği, güvenliği kanıtlanmış ve hastalar tarafından iyi tolere edilen tedavi modaliteleridir.

LNG-RİS; yüksek kontrasepsiyon etkisinin yanında çeşitli jinekolojik patolojilerde de başarı ile kullanılmaktadır. Lokal olarak etki ettiğinden sistemik yan etkileri düşüktür. Menorajideki tedavi etkinliği oldukça yüksektir. Ayrıca dismenore ve premenstruel semptomları gidermedeki olumlu etkisi de hasta memnuniyetini artırır. Özellikle fertilesini korumak isteyen reproduktif çağıdaki hastalarda etkisinin geri dönüşlü olması nedeniyle menoraji tedavisinde etkili, noninvaziv ve uzun süreli etki sağlayan bir metottur. Premenapozal kadınlarda da gereksiz histerektomi ve endometrial ablasyonu önleyebilir. Klinisyenler kanaması olan hastalara bu seçeneği de sunmalıdır.

Oral progestagenler ile tedavi, uzun dönemli tedavide hasta uyumunun ve tedaviye devam etme oranının düşük olduğu ilaçlar olmalarına rağmen ucuz olmaları nedeniyle hala sıklıkla ilk tercih edilen tedavi metodudur.

Çalışmamızda menorajili hastalarda anemi insidansının yüksek olduğunu gördük. İki tedavi modalitesinin de tedavi sonrası ortalama günlük kullanılan ped ve/veya tampon miktarını anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi. Çalışmamızda uygulanan iki medikal tedavi yönteminde gerek hemogloblin düzeyini arttırması ve gerekse kanama miktarını azaltması açısından etkinliği gösterilmiştir. Bu bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir. Menoraji tedavisinde kullanılan hiçbir tedavi diğerine üstün değildir, hepsinin kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Hastalara tüm tedavi modaliteleri avantajları ve dezavantajları anlatılmalıdır.

Sonuç olarak; LNG-RİS tedavi etkinliği, kullanım kolaylığı, yan etkilerinin azlığı bakımından oral MPA'a hatta uzun kullanımda diğer cerrahi yöntemlere iyi bir alternatiftir.

7. ÖZET

Menorajide, medikal tedavi önemli yer tutmaktadır. Bunun yanında etkin medikal tedavi gereksiz cerrahi girişimlerinde azalmasını sağlayacaktır. Biz de çalışmamızda, oral MPA ile LNG-RİS'i etkinlik ve yan etkiler yönünden karşılaştırdık.

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Eylül 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya menoraji şikayetiyle başvuran 33-50 yaş arası 66 gönüllü kadın dahil edildi.

Hastalar iki gruba ayrıldı. ilk grubu oluşturan 29 hastaya LNG-RİS uygulanırken, ikinci grubu oluşturan 37 hastanın oral MPA (5 mg günde iki defa, menstrüel siklusun 16-25. günleri arasında) kullanıldı. Çalışmaya alınan kadınlar, çalışma protokollerinden birine alınmadan önce, vital bulguları kaydedildi, hemogram, biyokimyasal parametreleri ve kanama profilleri değerlendirildi. Bütün hastaların serum Fe, FeBK, serum ferritin değerlerine bakıldı. Her iki gruptaki hastalar 6. ayda kontrole çağrıldılar. Adet günlüklerini de getirmeleri istendi. LNG-RİS grubundaki hastalarda transvaginal USG ile araç kontrol edildi ve endometrial kalınlık yeniden ölçüldü. Medroksiprogesteron alan gruptaki hastaların transvaginal USG ile endometrial kalınlıkları değerlendirildi. Hemogram, serum Fe, FeBK, ferritin değerleri kontrol edildi. Adet günlüklerinden Modifiye PBAC değerleri hesaplandı. İlaç kullanımındaki yan etkiler sorgulandı. LNG-RİS grubunda ki 29 hastanın 2 tanesi kanama miktarındaki artış, diğer 2 tanesi RİA yerinden çıkması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. MPA grubunda ki 37 hastadan 4 tanesi kanama miktarındaki artış, 5 tanesi de ilaç kullanımında uyumsuzluk nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

LNG-RİS grubunda ortalama hb değeri $10,29 \pm 1,175$ gr/dL'den $11,360 \pm 0,8312$ 'e, MPA grubunda ortalama hb değeri $10,39 \pm 1,053$ gr/dL'den $11,075 \pm 0,7575$ 'e yükselmiştir. LNG-RİS grubunda tedavi sonrası hb değerlerinde anlamlı bir artış saptandı ($p=0,001$). MPA grubunda da tedavi sonrası hb değerlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($p=0,001$). İki grup birbirleriyle karşılaştırıldığında LNG-RİS grubunda kanama gün sayısında, günlük ped sayısında, PBAC skorunda MPA grubuna göre daha fazla bir düşüş izlendi. Hastaların serum fe ve ferritin değerlerinde her iki grupta da anlamlı artış saptandı.

Çalışmamızın sonucunda; uygulanan iki medikal tedavi yönteminde gerek hemoglobin düzeyini arttırması ve gerekse kanama miktarını azaltması açısından etkinliği gösterilmiştir. Bu bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir. LNG-RİS tedavisi tedavi etkinliği, kullanım kolaylığı, yan etkilerinin azlığı bakımından oral MPA'a iyi bir alternatiftir.

Anahtar sözcükler: Menoraji, medroksi progesteron asetat, levonorgestrel salınımı yapan rahim içi sistem

8. ABSTRACT

COMPARISON OF LEVONORGESTREL RELEASING INTRAUTERIN SYSTEM BETWEEN ORAL MEDROXYPROGESTERONE ACETATE AT THE MENORRHAGIA THERAPY

Medical treatment takes an important place in menorrhagia. In addition, effective medical treatment will reduce unnecessary surgical interventions. So in our study, we compared oral MPA and LNG-RIS on account of efficacy and side effects.

This study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology of Akdeniz University Faculty of Medicine between September 2009-April 2010. Sixty six volunteer women having menorrhagia between the ages 33 and 50 were included in the study.

Patients were divided into two groups. First group forming 29 patients were applied LNG-RIS. Second group including 37 patients were used oral MPA (5mg. twice a day, between the 16-25. days of the menstruation cycle). Before the study protocols were implemented to the patients, vital signs of the patients were recorded. Complete blood count, serum biochemical parameters and bleeding profile of the patients were evaluated. Serum iron, total iron binding capacity(TiBC), serum ferritin values of the all patients were also evaluated. Patients in both groups were called for control after 6 months. They were asked to bring their menstruation logs. LNG-RIS was checked with transvaginal sonography in LNG-RIS group and endometrial thickness measured again. For the group of patients using medroxyprogesterone, endometrial thickness were assessed with transvaginal ultrasonography. Complete blood count, serum iron, TiBC, ferritin levels were checked. Modified PBAC values in menstrual diaries were calculated. Drug side effects were questioned. In LNG-RIS group, 2 of 29 patients due to increase in the amount of bleeding and other 2 patients due to dislocation of IUD were excluded from the study. In MPA group, 4 of 37 patients due to increase the amount of bleeding and other 5 patients because of inconsistency in the use of drugs were excluded from the study.

While mean hb value of the patients of LNG-RIS group was increased to 11.360 ± 0.8312 g/dL from 10.29 ± 1.175 g/dL, mean hb value of the MPA group was increased

to 11.075 ± 0.7575 g/dL from 10.39 ± 1.053 g/dL. Hb values showed a significant increase ($p=0.001$) after treatment in LNG-RIS group. Also, in MPA group hb values also showed a significant increase ($p=0.001$) after the treatment. When two groups were compared with each other, there is more decrease at the number of bleeding days, number of used pads per day, PBAC scores in LNG-RIS group with respect to MPA group. A statistical significant increase was detected in serum iron and ferritin values in both two groups.

As a result, effectiveness of both of the two medical treatment methods are presented either increasing plasma hemoglobin level and decreasing vaginal bleeding. These findings are consistent with the literature. Hence, LNG-RIS therapy is a good alternative to oral MPA according to treatment effectiveness, ease of use, and the low rate of side effects.

Key words: Menorrhagia, medroksi progesterone acetate, release of levonorgestrel intrauterine system.

9. KAYNAKLAR

1. Berek JS. Benign diseases of female reproductive organs. In Adams PJ (eds): Novak's Gynecology Williams&Wilkins, Baltimore 1996; 351-421.
2. Gale PC, Mc Rae MA. Abnormal uterine bleeding. Postgrad Med 1993; 93: 73-81.
3. Atasu T, Şahmay S. Menstrüel Siklus. Jinekoloji. 2. Baskı. Nobel Tıp 2001; 153-68.
4. Marlies Y. Bongers, Ben WJ, Mol, Hans AM. Brölmann. Current treatment of dysfunctional uterine bleeding. Maturites 2004; 47: 159-74.
5. Dysmenorrhea and dysfunctional uterine bleeding. Prim Care 1997; 24: 164-78.
6. Tulandi T. Modern surgical approaches to female reproductive tract. 1996; 2(5): 419-27.
7. Fortergill DJ, Brown VA. Hillas. Histological sampling of the endometrium-a comparison between formal curettage and pipelle sample. Br J Obstet Gynecol 1982; 99: 779-80.
8. Kışnişçi HA, Göksin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T ve ark. Jinekolojik kanamalar. In Durukan T (eds): Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Güneş Kitabevi İstanbul 1996; 754-60.
9. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L. Menstrual blood loss, a population study. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 45: 320-51.
10. Kadir RA, Aledort LM. Obstetrical and gynaecological bleeding. Clin Lab Haem 2000; 22: 12-6.
11. Şahmay S. Menstrual Siklus ve Disfonksiyonel Kanamalar. Esin Ofset Matbaa, İstanbul 2007; 453-60.
12. Paul F, Brenner MD. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 766-9.
13. Atasu T, Şahmay S. Disfonksiyonel uterus kanamaları. In Atasu T (eds): Jinekoloji Universal Bilimsel Yayınları, İstanbul 1996, 441-51.
14. Speroff L, Fritz MA. Disfonksiyonel Uterus Kanaması. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Lippincott Williams & Wilkins 2007; 15: 547-67.
15. Berek SJ, Adashi YE, Hillard PA. Üreme Fizyolojisi. In Patler SF, Olive DL (eds). Novak Jinekoloji. Williams & Wilkins 1996; 7: 149-68.
16. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1998; 67: 334-9.
17. Kışnişçi H, Göksin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L. Menstrüel Siklus. In Durukan T (eds): Temel Kadın Hast ve Doğum Bilgisi 1996. Güneş Ktb 1996; 6: 1109-19.
18. Beksaç S, Hassa H, Ayhan A. Menstrüel Siklus. Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji. Nobel Tıp Ktb 2006; 3: 65-95.

19. Ferenczy A, Bertrand G, Gelfand MM. Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 859-67.
20. Espey LL, Halim IA. Characteristics and control of the normal menstrual cycle. *Obstet Gynecol Clin North Amer* 1990; 17: 275.
21. Carr BR. The normal menstrual cycle. In: Carr BR, Blackwell RE (eds), *Textbook of reproductive medicine*. Appleton Lange, Norwalk 1993; 209.
22. Tabibzadeh S. The signals and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodelling. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 77.
23. Giudice LC, Ferenczy A. The endometrial cycle. Morphologic and biochemical events. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z. (eds). *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*, Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; 271-306.
24. Berek SJ, Adashi YE, Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. In: Hillard PA (ed). *Novak Jinekoloji*. Williams & Wilkins 1996; 13: 331-55.
25. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update* 1996; 4: 295-306.
26. Sosic A, Skupski DW, Streltsoff J, Yun H, Chervenak FA. Vascularity of uterine myomas: assesment by color and pulsed Doppler ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 3: 245-50.
27. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyozis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 312-22.
28. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 126.
29. Lusher JM. Screening and diagnosis of coagulation disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 2: 778-83.
30. Lee CA. Women and inherited bleeding disorders: menstrual issues. *Semin Hematol* 1999; 36: 21.
31. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Ghane-Shirazi R. Female genital tuberculosis and infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 3: 269-72.
32. Porteous A, Prentice A. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Reviews in Gynaecological Practice* 2003; 3: 81-4.
33. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 1: 139-46.
34. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 4: 511-9.

35. Farhi DC, Nosanchuck J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 741-5.
36. Shy KK, Stergachis A, Grothaus LG, Wagner EH, Hecht J, Anderson G. Tubal sterilization and risk of subsequent hospital admission for menstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1698.
37. Nannini R, Chelo E, Branconi F, Tantini C, Scarselli GF. Dynamic echohysteroscopy: a new diagnostic technique in the study of female infertility. *Acta Eur Fertil* 1981; 12: 165-71.
38. Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(1): 60-4.
39. Donegan WL, Wharton JT. Carcinoma of the endometrium; a survey of Practice. *Am Coll Surg Bull* 1984; 68: 5.
40. Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf* 2004; 2: 75-90.
41. Shaw ST Jr, Macaulay LK, Tanaka MS Jr, Hohman WR, Moyer DL, Sun NC. Plasminogen in human uterine tissue-relationship to location of sampling and time in ovarian cycle. *Biochem Med* 1980; 2: 170-8.
42. Rybo G. Tranexamic acid therapy: effective treatment in heavy menstrual bleeding. Clinical update on safety. *The Rapy Adv* 1991; 4: 1-8.
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of menorrhagia in primary care. Evidence based clinical guideline no.1 London; 1998.
44. Ankum WM, Van der Veen F, Hamerlynck JV, Lammes FB. Laparoscopy: a dispensable tool in the diagnosis of ectopic pregnancy? *Hum Reprod* 1993; 8: 1301-6.
45. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin releasing intrauterine systems. *Seminars in Reproductive Medicine* 2001; 19: 355-63.
46. Nilsson CG, Lahteenmaki P, Robertson DN, Luukkainen T. Plasma concentrations of levonorgestrel as a function of the release rate of levonorgestrel from medicated intra-uterine devices. *Acta Endocrinol* 1980; 93: 380-4.
47. Diaz S, Pavez M, Miranda P, Johansson EDB, Croxatto HB. Long-term follow-up of women treated with Norplant implants. *Contraception* 1987; 35: 551-67.
48. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T, Arcangeli P. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 529-36.
49. Perino A, Quartararo P, Catinella E, Genova G, Cittadini E. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur Fertil* 1987; 18: 137-40.
50. Luukkainen T, Lahteenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22: 85-90.
51. Xiao B, Zhou L, Zhang X, Jia M, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacological studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 41: 353-62.

52. Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanism of action of intrauterine devices. *Obstet Gynecol Survey* 1996; 51: 42–53.
53. Sivin I. IUDs are contraceptives, not abortifacient: A comment on research and belief. *Stud Fam Plan* 1989; 20: 355–9.
54. Barbosa I, Bakos O, Olsson S-E, Odland V, Johansson EDB. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42: 51–66.
55. Munuce MJ, Nascimento JAA, Rosano G, Faundes A, Bahamondes L. Doses of levonorgestrel comparable to that delivered by the levonorgestrel-releasing intrauterine system can modify the in vitro expression of zona binding sites of human spermatozoa. *Contraception* 2006; 73: 97–101.
56. Mandelin E, Koistinen H, Koistinen R, Affandi B, Seppälä M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodein A in endometrium during midcycle: another contraceptive mechanism? *Hum Reprod* 1997; 12: 2671–5.
57. Belhadj H, Sivin I, Diaz S, Pavez M. Recovery of fertility after use of the levonorgestrel 20 mcg/d or copper T 380Ag intrauterine device. *Contraception* 1986; 34: 261–7.
58. Mumford SD, Kessel E. Was the Dalkon Shield a safe and effective intrauterine device? The conflict between case-control and clinical trial study findings. *Fertil Steril* 1992; 57: 1151–76.
59. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen J, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339: 785–8.
60. Simms I, Rogers P, Charlett A. The rate of diagnosis and demography of pelvic inflammatory disease in general practice: England and Wales. *Int J of STD and AIDS* 1999; 10(7): 448–51.
61. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56–72.
62. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 261–4.
63. Grimes DA, Schulz KF. Prophylactic antibiotics for intrauterine device insertion: a metaanalysis of the randomized controlled trials. *Contraception* 1999; 60: 57–63.
64. Backman T, Huhtala S, Blom T, Luoto R, Rauramo I, Koskenvuo M. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17, 360 users. *BJOG* 2000; 107: 335–9.
65. Andersson K, Ryde-Blomqvist E, Lindell K, Odland V, Milsom I. Perforations with intrauterine devices: report from a Swedish survey. *Contraception* 1998; 57: 251–5.
66. White MK, Ory HW, Rooks JB, Rochat RW. Intrauterine device termination rates and the menstrual cycle day of insertion. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 220–4.

67. Jensen JT, Nelson AL, Costales AC. Subject and clinician experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2008; 77: 22-9.
68. Celen S, Moroy P, Sucak A, Aktulay A, Danisman N. Clinical outcomes of early postplacental insertion of intrauterine contraceptive devices. *Contraception* 2004; 69: 279–82.
69. World Health Organization. Improving Access to Quality Care in Family Planning Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd edition. Geneva: WHO 2004.
70. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 235–41.
71. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR) *Fertil Steril* 1994; 61: 70–7.
72. MacIsaac L, Espey E. Intrauterine Contraception: The Pendulum Swings Back. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007; 34: 91–111.
73. Xiao B, Wu SC, Chong J, Zeng T, Han LH, Luukkainen T. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003; 79: 963–9.
74. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivelä A ve ark. 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: 1456–63.
75. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006: CD003855.
76. Busfield RA, Farquhar CM, Sowter MC Lethaby A, Sprecher M, Yu Y, Sadler LC ve ark. A randomised trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2006; 113: 257–63.
77. Ronnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system: a follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 716–21.
78. Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mishell DR, Jr, Shoupe D, Alvarez F ve ark. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUDS. *Contraception* 1991; 44: 473–80.
79. Andersson K, Stadberg E, Mattsson LA, Rybo G, Samsioe G. Intrauterine or oral administration of levonorgestrel in combination with estradiol to perimenopausal women – effects on lipid metabolism during 12 months of treatment. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41: 476–83.
80. Kaunitz A. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma *Contraception* 2007; 75: 130–3.

81. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79: 1194–8.
82. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485–8.
83. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305–9.
84. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intrauterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005; 20: 789–93.
85. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E, Silva JC, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1993–8.
86. Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007; 76: 195–9.
87. Vereide AB, Kaino T, Sager G, Arnes M, Orbo A. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2005; 101(2): 214–23.
88. Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: A follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 68–73.
89. Dhar KK, Needhi Rajan T, Koslowski M, Woolas RP. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 924–7.
90. Ashermann JG. Amenorrhea traumatica (atretica). *Obstet Gynecol* 1948; 55: 23.
91. Neuwirth RS, Amin HK. Excision of submucous fibroids with hysteroscopic control. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 95–9.
92. Goldrath MH, Fuller TA, Segal S. Laser photovaporization of the endometrium in the treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 14–9.
93. O'Connor H, Magos A. Endometrial resection for the treatment of menorrhagia. *N Engl J Med* 1996; 335: 151–6.
94. Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM. Randomised controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 237–43.

95. Crosignani PG, Vercellini P, Apolone G, De Giorgi O, Cortesi I, Meschia M. Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 95–101.
96. Overton C, Hargreaves J, Maresh M. A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders the MISTLETOE study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1351–9.
97. Vilos GA, Brown S, Graham G, McCulloch S, Borg P. Genital tract electrical burns during hysteroscopic endometrial ablation: report of 13 cases in the United States and Canada. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 141–7.
98. Rosenberg MK. Hyponatremic encephalopathy after rollerball endometrial ablation. *Anesth Analg* 1995; 80: 1046–8.
99. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 266–70.
100. Valle RF, Baggish MS. Endometrial carcinoma after endometrial ablation: high-risk factors predicting its occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 569–72.
101. Pugh CP, Crane JM, Hogan TG. Successful intrauterine pregnancy after endometrial ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 391–4.
102. Rogerson I, Gannon, O'Donovan P. Outcome of pregnancy following endometrial ablation. *J Gynecol Surg* 1994; 170: 1370–1.
103. Hart R, Magos A. Endometrial ablation. *Cur Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 226–32.
104. Abbott JA, Garry R. The surgical management of menorrhagia. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 68–78.
105. Donnez J, Vilos G, Gannon MJ, Maheux R, Emanuel MH, Istre O. Goserelin acetate plus endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a 3-year followup evaluation. *Fertil Steril* 2001; 75: 620–2.
106. Meyer WR, Walsh BW, Grainger DA, Peacock LM, Loffer FD, Steege JF. Thermal balloon and rollerball ablation to treat menorrhagia: a multi-center comparison. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 98–103.
107. Bustos-Lopez HH, Baggish M, Valle RF, Vadillo-Otrega F, Ibarra V, Nava G. Assessment of the safety of intrauterine instillation of heated saline for endometrial ablation. *Fertil Steril* 1998; 69: 155–60.
108. Sharp NC, Cronin N, Feldberg I, Evans M, Hodgson D, Ellis S. Microwaves for menorrhagia: a new fast technique for endometrial ablation. *Lancet* 1995; 346: 1003–4.
109. Cooper KG, Bain C, Parkin DE. Comparison of microwave endometrial ablation and transcervical resection of the endometrium for treatment of heavy menstrual loss: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1859–63.
110. Dobak JD, Willems J, Howard R, Shea C, Townsend DE. Endometrial cryoablation with ultrasound visualization in women undergoing hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 89–93.
111. Carlson KJ. Outcomes of hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 939–46.

112. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The main women's health study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 556–65.
113. Lumsden MA, Twaddle S, Hawthorn R, Traynor I, Gilmoie D, Davis J ve ark. A randomised comparison and economic evaluation of laparoscopic-assisted hysterectomy and abdominal hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1386–91.
114. Vasilenko P, Kraicer PF, Kaplan R, deMasi A, Freed N. A new end simple method of measuring menstrual blood loss. *J Reprod Med* 1988; 33: 293–7.
115. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Pollard D, Lee CA. Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1999; 5(1): 40–8
116. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 977–82.
117. Fraser IS, McCarron G, Markham R, Resta T, Watts A. Measured menstrual blood loss in women with menorrhagia associated with pelvic disease or coagulation disorder. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 630–3.
118. Kouides PA. Evaluation of abnormal bleeding in woman. *Curr Hematol Repp* 2002; 1: 11–8.
119. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest* 1964; 16: 244– 8.
120. Dijkhuizen FPHLJ, De Vries LID, Mol BWJ. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 372–6.
121. Reid PC, Coker A, Coltart R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *BJOG* 2000; 107: 320– 2.
122. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 245-53.
123. 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: 263–71.
124. Warner PE BSc. Hilary OD. Measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: A survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1216-23.
125. US Food and Drug Administration. FDA Approves Additional Use for IUD Mirena to Treat Heavy Menstrual Bleeding in IUD Users. 2009. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm184747.htm> Retrieved October 2009; 13.
126. Hickey M, Farquhar M. Update on treatment of menstrual disorder. *MJA* 2003; 178: 625-9.
127. Bishop PMF, Cabral de Almedia JC. Treatment of functional menstrual disorders with norethisterone. *Br Med J* 1960; I: 1103–10.

128. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). The Cochrane Library, Vol 4. Oxford: Update Software; 2002.
129. Gregorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79: 1194-8.
130. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 690-4.
131. Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995; 52: 269-76.
132. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). The Cochrane Library, Vol 4. Oxford: Update Software; 2002.
133. Scholten PC, Christiaens GCML, Haspels AA. Treatment of menorrhagia by intra-uterine administration of Levonorgestrel. In: Scholten PC. (ed) The levonorgestrel IUD: clinical performance and impact on menstruation (thesis). Utrecht; The Netherlands: Utrecht University Hospital 1989; 47-55.
134. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 592-8.
135. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intra- uterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879-83.
136. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleedig. Cochrane Systematic Review. Oxford, Update Software 1998.
137. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone / progestagen releasig intrauterine system versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. Cochrane systematic review. The Cochrane Library, Issue 4. Oxford, 2000.
138. Kriplani A. Kulshrestha V. Agarwal N. Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. *J Obstet and Gynaecol* 2006; 26(7): 673-8.
139. Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG* 2005; 112: 1121-5.
140. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 257-63.

141. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A ve ark. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 273–7.
142. Faundes A, Alvarez F, Brache V, Tejada AS. The role of the levonorgestrel intrauterine device in the prevention and treatment of iron deficiency anemia during fertility regulation. *Int J Gynaecol Obstet* 1988; 26: 429–33.
143. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Petrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel realising intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study. *Contraception* 2002; 65(5): 325-8.
144. Kriplani BM, Singh S. Lal and N Agarwal. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97(3): 190-4.
145. Heikkilä M, Nylander P, Luukkainen T. Body iron stores and patterns of bleeding after insertion of a levonorgestrel- or a copper-releasing intrauterine contraceptive device. *Contraception* 1982; 26(5): 465-74.
146. Imperato F, Perniola G, Mossa B, Marziani R, Perniola F, Stragapede B, Napolitano C. The role of copper-releasing intrauterine device or levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine bleeding and iron status (prospective study of 8 years). *Minerva Ginecol* 2002; 54(3): 271-8.
147. Blumenthal PD, Trussell J, Singh RH, Guo A, Borenstein J, Dubois RW ve ark. Cost-effectiveness of treatments for dysfunctional uterine bleeding in women who need contraception. *Contraception* 2006; 74: 249–58.
148. Cooper KG, Parkin DE, Garratt AM, Grant AM. A randomised comparison of medical and hysteroscopic management in women consulting a gynaecologist for treatment of heavy menstrual loss. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1360–6.
149. Bahamondes L, Del Castillo S, Tabares G, Arce XE, Perrotti M and Petta C. Comparison of weight increase in users of depot medroxyprogesterone acetate and copper IUD up to 5 years. *Contraception* 2001; 64(4): 223-5.
150. Lahtenmaki P, Allonen H, Kulmala Y. Endocervical cytological smear abnormalities (Papanicolaou class 3-4) during use of levonorgestrel intrauterine device and copper intrauterine device (Nova-T). *Leiras Study Report* 1991; 1206-9.
151. Backman T. Benefit-Risk Assessment of the levonorgestrel system in contraception. Department of Obstetrics And Gynecology, Turku University Hospital, Turku, Finland. 2004; 27: 1185-204.
152. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-Realising Intrauterine System or Medroxyprogesterone for Heavy Menstrual Bleeding. *Hum Reprod* 1995; 10(9): 2390-4.