

# **PERİMENOPOZAL DÜZENSİZ VAGİNAL KANAMALARIN YÖNETİMİ**

**Prof. Dr. Teksin Çırpan**

**10.01.2019**

# PERİMENOPÖZ

- **Menopozal geçiş dönemi** ile başlayıp **son adet tarihinden 12 ay sonrasına kadar süren ‘menopoz civarı’ dönemi** ifade eden terimdir, (**STRAW: Stages of Reproductive Aging Workshop**),
- ABD’de ortalama menopoz yaşı **51’dir**,
- Fakat **%5** kadında 55 yaş sonrasında ve **%5** kadında ise **40-45 yaş** arasında görülür,
- Menopoz döneminin aksine **üzerinde çok durulmayan** bir dönemdir,
- Perimenopozal periyot **ortalama 3.7 yıl** sürer,

# PERIMENOPOZ

	Final Menstrual Period (FMP)							
<i>Stages:</i>	<b>-5</b>	<b>-4</b>	<b>-3</b>	<b>-2</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>
<i>Terminology:</i>	<b>Reproductive</b>			<b>Menopausal Transition</b>		<b>Postmenopause</b>		
	Early	Peak	Late	Early	Late*	Early*		Late
				<b>Perimenopause</b>				
<i>Duration of Stage:</i>	variable			variable		a 1 yr	b 4 yrs	until demise
<i>Menstrual Cycles:</i>	variable to regular	regular		variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amen x 12 mos	none	
<i>Endocrine:</i>	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH		

\*Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms.

↑ = elevated

# PERİMENOPOZAL KANAMA

- Kadınların **%25'inde** **reprodüktif dönemin herhangi bir zamanında ciddi adet kanamaları** görülür, özellikle de reprodüktif dönemin geç evresinden menopoza geçişin erken evresine geçerken,
- **Perimenopozal fizyolojik değişiklikler (hiperestrojenik anovulatuvar çevre)** sıklıkla **ciddi ve öngörülemeyen düzensiz siklusa ve kanamalara** neden olur,
- **Siklus değişiklikleri (adet miktar/süresi, menstrüel periyodların sıklığı)** öngörülemez ve her kadının kendi kendine özgüdür,
- **Oligo veya hipomenore (70%), menoraji veya metroraji (20%) ve ani amenore (10%)** görülebilir,
- Bu kanamalar **40 yaş <** görülebilen **fizyolojik bir durumdur**, zaman geçtikçe bu şikayetler azalır ve kaybolur,

# PERİMENOPOZAL KANAMA

- Öngörülemeyen kanamalar **sosyal izolasyona** ve **libido** azalmasına neden olur,
- Uzamış ve ciddi kanamalar olumsuz **tıbbi sonuçlara** da neden olabilir,
- Perimenopozal kadınların **%25'inde** ciddi kanamalar **3 aydan fazla sürer** ve **tıbbi destek** gerektirir,
- **Hayat kalitesini bozan** ciddi veya düzensiz kanamalarda tedavi gerekir,
- **AUK'lar** (Anormal Uterin Kanama) genel başlığının **DUK'lar** (Disfonksiyonel Uterin Kanama) alt başlığı altında değerlendirilirler,

# **PERİMENOPOZAL FİZYOLOJİK & PATOLOJİK KANAMA AYRIMI**

- Perimenopozal dönemde **düzensiz kanama paternleri FİZYOLOJİK** olabilir,
- Fakat **reprodüktif periyodun bu geç döneminde ‘UTERİN PATOLOJİLER’**in insidansında da artış görülür,
- Bu nedenle, eğer uygun ve etkili **tedaviye rağmen** kanamalar devam ederse veya **risk faktörleri** varsa, **klinisyenin fizyolojik mi & patolojik mi ayrımını yapması gerekir,**

# PATOFİZYOLOJİ

- Geçen zamanla birlikte **folikül kaybı** olur ve **oosit sayısı azalır**,
- Folikül sayısı azaldığı için kanda **İnhibin B seviyesi azalır**,
- Azalan İnhibin B'ye karşılık **FSH seviyesi artar**,
- Reprodüktif zaman diliminin tespitinde sıklıkla kullanılan **ilk 'biomarker' erken foliküler fazda görülen FSH yükselmesidir** (3 ila 5. günler),
- Menoposal geçiş döneminde kandaki **FSH seviyeleri** dramatik olarak yükselip düşebilir,
- Bu **fluktuasyonlar** nedeniyle FSH seviyeleri dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir,
- Serum **AMH** seviyeleri reprodüktif zaman diliminin tespitinde kullanılan **bir diğer 'marker'dır**,
- **AMH** yalnızca **gelişmekte over folikülleri** tarafından üretilen ve **over rezervini** gösteren değerli bir **'marker'dır**,

# PATOFİZYOLOJİ

- Seviyeleri menstrüel **siklus süresince sabit kalır,**
- AMH **SAT'den 5 yıl önce** o kadın için o zamana kadar tespit edilen **en düşük seviyeye** inebilir, bu da **menopozal geçiş periyodunun başlangıcını işaret edebilir,**
- Bu dönemin bir diğer özelliği de **LH** seviyelerindeki yükselme, **estradiol'daki** düzensiz ve sık yükselme ve luteal faz **progesteron'unda** düşmedir,
- **'FSH ve AMH ölçümü'** kullanışlı bir **'laboratuvar gösterge'** olmasına rağmen, bunların perimenopozal kadınların çoğunda ölçülmesi hem **'cost effective' değildir** hem de gereksizdir, çünkü **'perimenopozal dönem'** klinik bir **tanıdır,**



# **‘LOOP (Luteal out of phase) EVENT’**

## **‘LUTEAL FAZDAKİ (FAZ DIŞI & FOLİKÜLER) OLAY’**

- Menopozal geçiş döneminde siklusun **luteal fazında estradiol seviyelerinde ikinci kez** değişken miktarlarda **yükselmeler** saptanır,
- Nedeninin **uzamış yüksek FSH seviyeleri** olduğu düşünülmektedir ki bu durum luteal fazda **ikinci kez follikül toplanmasına** yol açar,
- LOOP’da **siklusun erken döneminde** daha yüksek **FSH** ve daha düşük **İnhibin B** seviyeleri, **luteal fazda** ise daha düşük **progesteron** seviyeleri saptanır,
- Eğer siklusun **ilk 5 gününde LH ‘surge’** veya **ovülasyon** olursa **21 gün > süren** sikluslar görülür,
- Fakat **ovülasyonun olmadığı** kadınlarda ise **40 gün < süren** sikluslar görülür,
- **En çok kan kaybı**, menopozal geçişin geç evresinde **LOOP’a sekonder** oluşan **yüksek estrogen** seviyelerinin tespit edildiği **‘ovulatuvar sikluslar’dadır**,

# MENOPOZAL GEÇİŞİN GEÇ DÖNEMİ

- DUK'a neden olabilen artmış **HORMONAL DÜZENSİZLİKLERLE** karakterizedir,
- **EN AZ 60 GÜN SÜREN AMENORE** periyotları ile karakterizedir,
- Bu dönemin sonuna doğru **gonadotropin seviyeleri artmaya** devam ederken **estradiol seviyeleri** anlamlı şekilde **azalır**,
- Ayrıca **erken folliküler fazda  $\geq 40$  IU/L** düzeyindeki **serum FSH seviyeleri** bu dönemin bağımsız bir '**marker**'ıdır,
- **ANOVULATUVAR SIKLUSLARIN** görülme ihtimali artar,
- **Fizyolojik olarak** anovulatuvar sikluslarla ilişkili **kanamalar da gittikçe azalır**,
- Perimenopozal dönemdeki **ovulatuvar sikluslarda progesteron üretimi** belli bir hızda azalır,
- Son menstrüel periyottan sonra görülen ve aylar süren amenore periyotu sonunda kadının **linik olarak menopoza girdiği** tespit edilir,

# TEKRARLAYAN ANOVULATUVAR SIKLUSLARIN ÖNEMİ

- **Endometrial kanser riskinde artışa neden olurlar,**
- **Perimenopozal kadınların yaklaşık %10-20'sinde atipili endometriyal hiperplazi veya endometriyal kanser gelişme riski mevcuttur,**
- **Atipisiz endometriyal hiperplazilerde endometriyum kanseri gelişme riski <%5'dir,**
- **Atipili endometrial hiperplazilerde endometriyum kanseri gelişme riski %30'dur,**

Soliman PT, et al, *Obstet Gynecol*, 2005

Ash SJ, et al, 1996

Farquhar CM, et al, *Am J Obstet Gynecol*. 1999

# ETYOLOJİ

- **HORMONAL (FİZYOLOJİK): Anovulatuvar (DUK),**
- **ANATOMİK: Polipler** (servikal veya endometriyal ), uterine **fibroidler**, adenomyozis, endometriyal **hiperplazi**, seyrek de olsa servikal ve endometriyal **kanserler**, trofoblastik hastalıklar, estrogen üreten **over tümörleri**, arterio-venöz malformasyonlar,
- **MEDİKAL: Gebelik, ilaçlar** (aspirin, plavix, warfarin, oral kontraseptifler, bakır veya projestin içeren ria'lar), **koagulopatiler** (von Willebrand's hastalığı veya seyrek de olsa karaciğer veya renal hastalıklar), **anovulatuvar durumlar** (diabet, adrenal hastalıklar veya hiper/hipotiroidizm'e bağlı oluşan), servisit, vaginit, salfenjit, servikal travma,

# ETYOLOJİ

- **FIGO 2011'de** AUK'lar için kanama paterni ve etiyolojisi üzerine yapılmış bir sınıflama sistesimi olan '**PALM-COEIN**' sınıflama sistemini yayınlandı,
- Literatürde **DUK** tanımı, sistemik veya lokal saptanabilir anatomik bir nedenin bulunamadığı **AUK'lar** için kullanılmaktadır fakat '**PALM-COEIN**' sınıflamasında buna yer verilmemiştir,

Munro MG, et al, Int J Gynaecol Obstet 2011

## Box 2. **PALM-COEIN** Classification System for Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women ⇐

### **PALM: Structural Causes**

Polyp (AUB-P)

Adenomyosis (AUB-A)

Leiomyoma (AUB-L)

Submucosal myoma (AUB-L<sub>SM</sub>)

Other myoma (AUB-L<sub>O</sub>)

Malignancy & hyperplasia (AUB-M)

### **COEIN: Nonstructural Causes**

Coagulopathy (AUB-C)

Ovulatory dysfunction (AUB-O)

Endometrial (AUB-E)

Iatrogenic (AUB-I)

Not yet classified (AUB-N)

Each postulated cause of abnormal uterine bleeding is linked with one (or more) letter qualifiers that indicate its etiology or etiologies. The new classification system recommends that the term dysfunctional uterine bleeding be abandoned.

# KLİNİK DEĞERLENDİRME ve TEŞHİS

- Düzensiz kanamalar yaygın olarak görülse de **ciddi uzamış kanamalar** veya **ara kanamalar** genelde normal değildir (80ml<)
- **İleri tetkik gerekir,**
- Anamnez,
- Fizik muayene,
- Jinekolojik muayene,
- Ultrasonografi,
- Laboratuvar,

# ANAMNEZ

- Yaş, medikal öykü, geçmiş ve şimdiki menstrüel öykü,
- **Genel durum** (ateş, ağrı, halsizlik); anemi, infeksiyon veya neoplazi,
- **Estrojen azalmasına?** bağlı semptomlar,
- **Ovulasyon testleri** (charting, BBT, mid-luteal progesteron seviyesi),
- Kanamanın **lokalizasyonu** ve **paterni** sorgulanır; **kanama paternleri** kişisel çok ciddi **farklılıklar** gösterir,
- **‘Ciddi kanama’ algısı** da kişiden kişiye değişir,
- **Günlük hayat akışını** değiştirecek kadar olan kanamalarda ileri tetkikler gerekir,
- Uzun **anovulatuvar sikluslar endometriyal hiperplazi ve endometrial kanser riskinde** artışa neden olur,
- **Oral kontraseptifler** (‘breakthrough bleeding’), **sadece progestin** içeren kontraseptifler (düzensiz kanamalar),
- **Oral kontraseptifler** ile diğer **ilaçların etkileşimleri** (anti-retroviral, antikonvülzan ve rifampisin veya rifabutin tedavisi),

# GENEL FİZİK MUAYENE

- Genel görünüm, vital bulgular, **kilo alımı**,
- **Ciltte** peteşi ve purpuralar, mukozal kanamalar (von Willebrand hastalığı),
- **Konjunktivalarda** anemi bulguları,
- **Tiroid hastalıkları** (oftalmopati, tiromegali, huzursuzluk, cilt değişiklikleri),
- Cilt ve saçlarda **hiperandrojenizm bulguları** (hirsutizm, akne, kliteromegali ve saç dökülmesi),
- **KC hastalığı** bulguları ('spider' anjiomlar , palmar eritem, splenomegali, asit, sarılık, koagulopati bulguları veya asteriksiz),



# JİNEKOLOJİK MUAYENE

- **Vajen** **estrogenizasyonunun** değerlendirilmesi,
- **İnspeksiyonda kanamanın lokalizasyonu** (travma, vulva vajina ve serviks) ve **nedeninin tespiti** (polipler vbg),
- **Palpasyonda** fibroidler, adneksiyal kitleler,
- Uterin veya overyan **yapısal anomaliler**,
- Pap **smear**,
- **Kültür** (Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis),

# LABORATUVAR

- Öykü ve fizik muayeneye göre,
- **GEBELİK** ekarte edilmeli,
- **Hemogram, koagülasyon testleri,**
- **Anovulasyona neden olan medikal hastalıklar** (tiroid, prolaktin, diabet, adrenal, renal ve karaciğer),
- **Progesteron** seviyesi (ovulatuvar durum),
- **Adenomyosis,** ciddi kanamalar için **aşık bir neden bulunamayan ve medikal tedavilere cevap vermeyen** hastalarda düşünülebilir, **MR** ile konfirme edilebilir,

# LABORATUVAR

- **TVUSG** (endometriyal atrofi, polipler, fibroidler, hiperplazi, karsinom),
- Endometriyal **hiperplazi veya karsinom şüphesi** durumunda **endometriyal biyopsi** gerekir (pipelle, probe küretaj),
- **Endometriyal biyopsi aktif kanamanın olmadığı** bir dönemde ve ideal olarak siklusun **18. gün** < yapılmalıdır,
- Fokal lezyonlar gözden kaçabilir,
- Saline sonohisterogram,
- **Histeroskopi, kanamasız bir dönemde** yapılmalıdır

# PIPELLE & PROBE KÜRETAJ

- **Pipelle bx:**
  - Daha az maliyet,
  - Daha az komplikasyon riski,
  - Daha az invaziv,
  - Pratik,
  - D&C veya histerektomi sonuçları ile yapılan karşılaştırmada **sensitivitesi % 62 - 96** saptanmıştır,
  - Lezyonun fokal veya difüz olması, uterin malformasyon varlığı, endometrial yüzey alanının büyüklüğü, intrakaviter myom/polip varlığı sensitiviteyi etkiler,
- **Endometrial bx (D&C):**
  - **Atipili hiperplazi** tespitinde **sensitivitesi %83, spesifitesi %98,**
  - **Endometrial kanser** için **sensitivites %91, spesifitesi %98,**

# LABORATUVAR

- **Patoloji:**
  - (1) **Benign:** proliferatif, sekretuar veya atrofik endometriyum,
  - (2) **Endometriyal hiperplazi** (basit veya kompleks-adenomatöz, atipisiz veya atipili),
  - (3) **Endometriyal adenokarsinom,**
- **Atipi** kanser gelişimine neden olan **en büyük risktir** (%25-30),

# PERİMENOPOZAL KANAMADA DEĞERLENDİRMENİN AMACI

- Kapsamlı fizik ve pelvik muayene, uygun laboratuvar tetkikleri ile **GEBELİK, SİSTEMİK HASTALIKLAR, ORGANİK ETYOLOJİLER ve NEOPLAZİLER** ekarte edilmelidir,
- **ACOG, 35 yaş  $\leq$  anovulatuvar** kanamaları olan kadınlarda veya **35 yaş  $>$  olup medikal tedaviye refrakter** kanamaları olan kadınlara **endometriyal değerlendirme** önerilmektedir,
- Bu ‘**guideline**’lar perimenopozal dönemde de yardımcıdır,
- Bu etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra ‘**perimenopozal kanamalar**’ ‘**anovulatuvar**’ olarak kabul edilip, ‘**AUK**’lar genel başlığının ‘**DUK**’lar alt başlığı altında incelenir,

# TEDAVİ

- MEDİKAL,
- CERRAHİ,

# UYGUN MEDİKAL TEDAVİ SEÇİMİ

- **Fertilite arzusu,**
- **Kontrasepsiyon arzusu,**
- **Menopozal durum,**
- **Özgeçmiş,**
- **İlacın potansiyel yan etkileri dikkate alınmalıdır,**



# **‘CİDDİ DUK’ TEDAVİSİNDE AMAÇ**

- **Akut** kanamayı durdurmak,
- Düzensiz ve/veya aşırı kanama olasılığını engellemek için **düzenli çekilme kanamaları oluşturmak,**
- **Endometrial hiperplazi veya kanser gelişme riskini azaltmak,**
- Tedavi ile eş zamanlı **kontrasepsiyon?** sağlamak,
- **Anemiye engellemek,**
- **Gereksiz cerrahi müdahaleyi engellemek,**
- **Hayat kalitesini iyileştirmek,**
- **Fluktuasyon gösteren over fonksiyonları ve düzensiz oluşan ovulasyonlar nedeniyle, tam kanama kontrolü sağlanamayabilir,**

# PERİMENOPOZAL CİDDİ VAJİNAL KANAMALARDA MEDİKAL TEDAVİ

- **Risk faktörü olmayanlarda** doğrudan 3 ila 6 ay **medikal tedavi** uygulanabilir,
- **Risk faktörlerine sahip** (estrogen veya tamoksifen kullanımı, endometriyal hiperplazi, kronik anovulasyon, obesite, diabet, hipertansiyon, öz veya soy geçmişinde over/meme/kolon veya endometriyal kanser öyküsü bulunması) perimenopozal kadınlarda **endometriyal kanserin dışlanması** gerekir,

# PERİMENOPOZAL CİDDİ VAJİNAL KANAMALARDA MEDİKAL TEDAVİ

TABLE 1. MEDICAL THERAPIES FOR PERIMENOPAUSAL HEAVY VAGINAL BLEEDING

<i>Drug<sup>a</sup></i>	<i>Benefits</i>	<i>Risks/adverse effects</i>	<i>Relative efficacy</i>
NSAIDs	Improve dysmenorrhea Inexpensive Generally well tolerated	Gastrointestinal Cardiovascular	Comparable to luteal progestin and COCs <sup>b</sup> Less effective than tranexamic acid or LNG-IUS
Estrogen–progestin contraceptives	Regulate cycles Contraception Relief of vasomotor symptoms	Venous thromboembolism Caution in patients with risk factors for coronary artery disease Breakthrough bleeding, breast changes	One small study found no significant difference between COCs, mefenamic acid, or naproxen
DMPA	Eventual amenorrhea Contraception	Unpredictable bleeding over first months Possible weight and mood changes Bone loss	
Cyclical oral progestogens	Predictable bleeding Endometrial protection Simple oral administration	Progestogenic side effects that may include headache, depression, fatigue, bloating, breast tenderness	Comparable in efficacy to NSAIDs Less effective than tranexamic acid and LNG-IUS
Tranexamic acid	Only need to be taken on day of menses	Headaches, dizziness, gastrointestinal symptoms	More effective than NSAIDs and luteal phase progestins
LNG-IUS	Contraception Cost effective Patient satisfaction Improves dysmenorrhea	Progestogenic side effects Irregular bleeding first months	More effective than other hormonal and nonhormonal therapies
Gonadotropin-releasing hormone agonists	Many patients will become amenorrheic	May induce menopausal symptoms May cause bone loss	Effective but long-term treatment may be impractical
Parenteral conjugated estrogens	Effective	Risk of thrombosis Large intravenous dose may cause nausea	Should only be used acutely with failure of other therapies

<sup>a</sup>NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; DMPA, depot medroxyprogesterone acetate; LNG-IUS, levonorgestrel-releasing intra-uterine system.

<sup>b</sup>COC, combination estrogen–progestin oral contraceptives.

# NON-STERÖİD ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

## NSAİ

- **Vasokonstriksiyona** neden olurlar,
- Kanamayı **%30 azaltırlar**, ayrıca dismenoreyi de azaltırlar,
- **Plaseboya üstündürler** ve diğer medikal tedaviler ile **karşılaştırılabilir** etkiye sahiptirler (luteal progestin, oral kontraseptifler, progestasert-eski progesteron salınım sistemi),
- Traneksamik asit, danazol ve LNG-IUS'den **daha az** etkilidir,
- Yan etkilerine rağmen genelde **iyi tolere edilirler**,

# TRANEKSAMİK ASİT

- **Anti-fibrinolitik** bir ajandır, **FDA onayı** var (2009),
- Kanama miktarında **%30-55 azalmaya** neden olur,
- Luteal faz progestinlerden ve NSAİ'lardan daha etkilidir,
- **En sık** görülen **yan etkileri** bulantı, kusma, diare ve dispepsidir,
- **Fibroidlerde** infarkt tipi nekroz yapabilir,
- **Trombos riski** olanlarda dikkatli kullanılmalıdır,

# KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER

- **Yan etkileri:** bulantı, şişkinlik, karın ağrısı ve meme hassasiyeti,
- Perimenopozal dönemde **ortalama yaş 47.5'dur** bu nedenle tercih edilmeyebilirler,
- **Kontrendikasyonları:** öyküsünde KVH, venöz tromboembolizm, meme kanseri, auralı migren ve inme olanlar ile 35 yaş < sigara içen kadınlardır,
- **Dikkatli kullanılması gereken grup:** multiple KVH riski, ciddi migren, uzun süreli diabeti olanlar veya BMI 35< olanlar,

# KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER

- Plasebodan daha etkililer, **kadınların %50'sinde iyileşme** tespit edilebilir, 3 ay sonrası plasebo ile arasında anlamlı bir fark yoktur,
- Ek olarak **kontrasepsiyon, over ve endometrial kanser riskinde** azalmaya neden olurlar,
- İlk 3 ayda **ara kanamaya** neden olabilirler,
- Eğer **doz atlanırsa 'breakthrough bleeding'** yaparlar,
- **Kontinü kullanımda da 'breakthrough bleeding'** veya **'spotting'** görülebilir fakat bunlar zaman içinde azalır,

# DİĞER ESTROJEN–PROGESTERON KOMBİNASYONLARI ?

- **Transdermal kontraseptif patch'ler** (ethinyl estradiol ve norelgestromin),
- **Kontraseptif vajinal ring** (ethinyl estradiol ve etonogestrel),
- Transdermal uygulamada lipid profilinde iyileşme ve **estrojen seviyelerinde değişkenlik** görülebilir (sıcak hava, terleme ve egzersiz durumlarında),
- Yüksek hormon düzeyleri **can sıkıcı yan etkilere** neden olabilir (baş ağrısı, bulantı, meme hassasiyeti ve vajinal kanama),
- Bunlarda da **trombos riski** mevcuttur ve bu risk 40 yaş < artabilir,



# YALNIZ PROGESTİN İÇEREN REJİMLER

## ‘SİKLİK ORAL PROGESTİNLER’

- **15-25** şeklindeki **siklik progestajen** tedavisi kanama miktarını azaltmada traneksamik asit, danazol ve ‘progesterone-releasing IUS’den **daha az etkilidir**, fakat menstrüasyon süresini azaltmada NSAİ’lar ile karşılaştırılabilir bir etkiye sahiptir,
- **5-25** şeklindeki **siklik progestajen** tedavisi menstrüel kanama kayıplarında **anlamlı bir azalmaya** neden olur, ciddi menstrüel kanamalarda kısa dönemli tedavide faydalı olabilir,
- **Kontraseptif** etkilerini maksimize etmek için oral olarak **her gün aynı saatte** alınmalıdırlar,

# YALNIZ PROGESTİN İÇEREN REJİMLER

## ‘DEPO MPA’

- **Depo MPA** 3 ayda bir kullanılır, kontraseptif ve ciddi menstrüel kanamaları kontrol edici etkisi mevcuttur,
- Çoğu kadında **komplet amenore** görülebilir,
- Endometrial **kanser riskinde 80% azalma** görülür,
- **Kemik mineral dansitesinde** azalmaya neden olur,
- İlk 1-2yıllık kullanımda kayıp maksimumdur ve uygulama bırakıldıktan sonra kemik mineral dansitesi normale döner,
- Fraktür riski tartışmalıdır,
- **Potensiyel yan etkileri:** baş ağrısı, depresyon, yorgunluk, şişkinlik ve meme hassasiyetidir,

# YALNIZ PROGESTİN İÇEREN REJİMLER

## ‘PROGESTERONE-RELEASING IUS’

- **LNG-IUS** ciddi menstrüel kanamalarda çok etkilidir,
- **Ciddi menstrüel kanamaları olup kontrasepsiyon ihtiyacı** gösteren kadınlarda kullanımı için **FDA onayı vardır** (2009),
- Siklik norethisteron (21 gün) ve MPA’dan (10 gün) daha etkilidir; **dismenoreyi** de iyileştirir,
- Fakat **inter-menstrüel kanama** ve **meme hassasiyeti** daha fazla görülür,
- LNG-IUS **endometrial hiperplazi** tedavisinde de rol oynayabilir,
- Bir çalışmada atipisiz ve atipili endometrial hiperplazilerde **%100’e yakın kür** oranı bildirilmiştir,

# YALNIZ PROGESTİN İÇEREN REJİMLER 'PROGESTERONE-RELEASING IUS'

- Endometrial hiperplazilerde oral progestagen tedavisine göre daha üstün bulunmuşlardır,
- Endometrial **ablasyon** veya **histerektomiye** göre **'cost effective'**dir,
- **Yaşam kalitesinde** ablasyon veya histerektomideki gibi iyileşme görülür
- LNG-IUS **cerrahi alternatiflerinden** daha ucuz ve daha etkilidir,

# GnRH Agonistleri

- **‘Reversible’ menopoz** oluřtururlar,
- Çoğu kadın amenoreik olur,
- **Menopozal semptomlara** yol açabilirler,
- **Kemik kaybına** neden olurlar,
- **Tedavi sonrası ikinci ayda** menstrüel patern eski halini alır,
- **Pahalıdırlar,**
- **Hormonal tedavinin konrendike olduğu durumlarda,**

# PARENTERAL KONJUGE ESTROJENLER?

- Akut ciddi uterin kanamalarda yüksek doz parenteral **konjuge 'equine' estrojen** (25mg/4st) tedavisi etkilidir,
- **Trombos riski** dikkate alınmalıdır,
- Yeni farmakolojik ajanlardan **selektif progesteron receptör modulatorleri, angiojenik/anti-angiojenik tedaviler, GnRH antagonistleri,**

# DİĞER TEDAVİLER

- Anemide **demir** tedavisi,
- **End organ iskemisi** tespit edilen ve **hemodinamik** olarak **‘unstable’** olan veya **hgb seviyeleri 7 gr/dl >** olan hastalara **kan transfüzyonu** uygundur,
- Ciddi kanamalar eğer medikal tedavi ile kontrol altına alınamıyorsa **KÜRETAJ** uygulanabilir ve bazı kadınlarda faydalıdır da,
- Çocuk arzusu olmayanlarda **fibroidlerin tedavisi** için **yeni ve non-invazif** bir alternatif olarak **‘Magnetic resonance–guided focused ultrasound’**,

# ANOVULATUVAR KANAMALARDA CERRAHİ TEDAVİ

- Medikal tedavinin **başarısız veya kontrendike** olduğu olgular,
- Medikal tedaviyi **tolere edemeyen** olgular,
- Kanama ile birlikte **intrakaviter lezyonu** olan olgular,
- **Fertilite beklentisi** olmayan olgular,
- Kat'i kanama kontrolü için tanımlı tedavi seçeneği **histerektomidir**,
- **Histerektomiye alternatif tedaviler** endometriyal ablasyon ve fibroid embolizasyonu,



# ENDOMETRİYAL ABLAZYON

- FDA onaylı **5 çeşit cihaz** vardır: ‘bipolar radiofrequency’, ‘hot liquid filled balloon’, ‘cryotherapy’, ‘circulating hot water’ ve ‘microwave ablation’,
- **Amenore** oranları %15-60,
- **Kalan endometrial dokuda** az da olsa gebe kalma veya endometrial kanser görülme riski vardır,
- Endometrial ablasyon uygulanacak olgular **endometrial kanser açısından iyi değerlendirilmelidirler**,
- Uzun süre anovulasyonu olan olgularda **ilk tedavi olarak endometrial ablasyon tercih edilmemelidir**,
- Ablasyon uygulanan olgularda:
  - Endometrial sineşi, kontraktür, distorsiyon
  - Servikal stenoz gibi komplikasyonlar görülebilir,

# UTERİN FİBROİD EMBOLİZASYONU

- **Majör cerrahi için risk** taşıyan veya cerrahiden kaçınan ve **çocuk arzusu olmayan** kadınlarda,
- **Histerektomiye göre** hastanede kalış süresi daha kısa ve iyileşme daha hızlıdır,
- Hastaların **%30'unda amenore** ve **%95'inde** semptomlar ve **hayat kalitesinde** anlamlı iyileşme gözlenir,
- Hastaların **%15'i ikinci bir cerrahi işleme** gerek duyarlar (histerektomi, myomektomi veya re-embolizasyon),
- **Pedinküllü** myomlarda başarı şansı düşüktür,
- **Endoskopik myomektomi** uygulanabilir ve popüler bir seçenektir,

# HİSTEREKTOMİ

- Kadınların **çoğu tercih etmez,**
- Nedenleri **CİNSEL FONKSİYONLARA ETKİSİ, ÜREME ORGANLARININ MEVCUDİYETİ HİSSİ, FİZİKSEL BÜTÜNLÜK ve UTERUSUN MUHTEMEL FONKSİYONLARI,**
- **Diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda,**
- **En sık uygulanan jinekolojik operasyondur,**
- **Endikasyonları** kanama, fibroid, ağrı, premalign/malign hastalıklar,
- **Operasyon şekli:** TAH, Vajinal histerektomi, TLH,
- Hastaların %95< memnun kalır,
- **Majör operasyondur,** muhtemel risk ve potansiyel komplikasyonlar içerir, iyileşme süresi de daha uzundur,

# SONUÇ

- **Perimenopozal kanamaların yönetiminde esas hedef altta yatan nedenin tedavi edilmesi ve rekürrenslerin önlenmesidir,**
- Bunu yaparken **kontrasepsiyon** veya **çocuk arzusu** dikkate alınmalıdır,
- **İLK TEDAVİ SEÇENEĞİ** olarak cerrahi tedavilerden çok daha fizyolojik olan **MEDİKAL TEDAVİLER** tercih edilmelidir,
- Mevcut çok çeşitli **medikal tedavi alternatifleri** hastanede kalış sürelerini, histerektomi ve diğer cerrahi girişimlerin sıklığını azaltır,
- **NSAI ilaçlar** plaseboya ve diğer medikal tedavi seçeneklerine göre daha (luteal progestin, oral kontraseptifler) üstündürler,

# SONUÇ

- **Traneksamik asit**, NSAİ ilaçlar ve luteal faz progestinlerinden daha etkilidir,
- Eğer uzun dönemli bir medikal tedavi ihtiyacı varsa, **LNG-IUS** efektif bir seçenektir,
- Eğer **medikal tedavi etkisiz veya tolere edilemiyorsa**, sonraki seçenekler **endometriyal ablasyon, fibroid embolizasyonu veya MRgFUS** olabilir,
- Eğer tüm bu yöntemler başarısız ise ciddi menstrüel kanamalarda **kesin tedavi HİSTEREKTOMİ'dir**,

# **SONUÇ**

- **FİZYOLOJİK & PATOLOJİK KANAMA AYRIMI,**
  - **GEREĞİNDE ENDOMETRİYAL BİYOPSİ,**
- **Etyolojiye göre tedavi (Medikal veya Cerrahi),**
- **Perimenopozal Kanama (AUK & DUK) için ilk tedavi seçeneği 'MEDİKAL'dir,**
  - **Cerrahi Tedavi (konservatif, radikal),**

# Referanslar

- Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267–272.
- Cramer DW, Barbieri RL, Xu H, Reichardt JK. Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1105–1109.
- McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103–115.
- Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865–874.
- Dickersin K, Munro MG, Clark M, et al. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:1279–1289.

# Referanslar

- Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD000154.
- van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. Contraception 2005;72:168–174.
- Jick S, Kaye JA, Li L, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. Contraception 2007;76:4–7.
- Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA. Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. Contraception 2010;81:16–21.



# Referanslar

- Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD001016.
- Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CM. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. Obstet Gynecol 2007;110:279–287.
- De M, Sanford TR, Wood GW. Interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha are produced in the mouse uterus during the estrous cycle and are induced by estrogen and progesterone. Dev Biol 1992;151:297–305.
- Kjerulff KH, Rhodes JC, Langenberg PW, Harvey LA. Patient satisfaction with results of hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1440–1447.
- Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. Lancet 2001;357:273–277.

# Referanslar

- Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. JAMA 2004;291:1456–1463.
- 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;105:592–598.
- Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrelreleasing intrauterine system. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1297–1298.
- Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Int J Gynaecol Obstet 2011.