T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

Anormal Uterin Kanamanın Tedavisinde Trombositten Zengin Plazma Enjeksiyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Gökçe Turan

Tez Danışmanı

Op. Dr. Pınar Yalçın Bahat

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Alev Atış Aydın

İstanbul, 2017

İÇİNDEKİLER

Teşekkür 3

Özet …..…..……..…..…..…..…..…..…..…..…...…..…..…..…..…..…..…..

TEŞEKKÜR

Çok büyük umutlarla başladığım ve asistanlık eğitimimi tamamladığım bu hastanede, eğitimim boyunca yanımda olan, benden bilgi tecrübe ve desteklerini esirgemeyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İsmail Özdemir başta olmak üzere tüm hocalarıma, uzmanlarıma, gece gündüz birlikte çalıştığım başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline sonsuz teşekkür ederim.

Bilgi ve birikimleri ile her zaman yanımda olan, bana vakit ayıran Doç.Dr Aytaç Yüksel'e, Op. Dr. Nadiye Köroğlu'na ve Op. Dr. Berna Aslan Çetin'e ayrıca teşükkürü borç bilirim.

Sadece uzmanlik tezimin hazırlanmasi sürecinde degil, tanıdığım ilk andan itibaren her konuda yanımda olan ve bana gerçek bir ablalık yapan, tüm imkanlariyla her konuda bana yardımcı olan Op. Dr. Pınar Yalçın Bahat'a sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunuyorum.

Bugünlere gelmemin yegâne nedeni olan, benimle üzülen, benimle sevinen, benden hiçbir zaman destek ve sevgilerini esirgemeyen canım anneme, babama ve kardeşime çok teşekkür ederim. Ve son olarak, varlığını hayatta hiçbirşeye değişmeyeceğim, beni dünyanın en şanslı insanı yapan, herşeyim, canım eşim, Tuğtekin'e sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Gökçe Turan

ÖZET

***Giriş*:** Anormal Uterin Kanama (AUK) terimi genelde organik bir neden olmadan oluşan kanama bozukluklarını kapsar. AUK şikayeti olan hastalar Jinekoloji polikliniklerine başvuruların büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Platelet rich plazma (PRP), tam kanın santrifüjü ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek platelet konsantrasyonu içeren hücresel plazma komponentidir. PRP'nin dokuların hücre proliferasyonunda, kollajen sentezinde ve vaskularizasyonda artışa yol açarak tedavi edici etki gösterdiği izlenmiştir. Günümüzde birçok alanda PRP kullanımı mevcut iken jinekoloji alanında yapılmış çalışmalar kısıtlıdır.

Amaç: Bu çalışmada amaç, AUK tanısı alan olan olgularda intrakaviter PRP tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

***Metod*:** Araştırmaya kliniğimizin jinekoloji polikliniğine aşırı vajinal kanama şikayeti ile başvuran ve AUK tanısı alan 160 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara transvajinal ultrasonografi ile değerlendirme yapılıp, altta yatan organik patolojileri ekarte etmek için endometrial küretaj yapılmıştır. Çalışma grubuna intrakaviter PRP tedavisi uygulanmıştır. Her iki hasta grubu da 3. ay sonunda değerlendirilmek üzere kontrole çağrılmış ve transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlıkları ve kanama miktarları (pictogram ve ped/gün) değerlendirilmiştir. 3. Ay sonunda çalışma grubunda 74, kontrol grubunda ise 75 hasta değerlendirilmiştir.

***Bulgular*:** AUK nedeniyle intrakaviter PRP tedavisi uygulanan grupta kanama miktarındaki azalmanın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farkı olmadığı görüldü. Ek olarak her iki hasta grubunda endometrial kalınlık artışı arasında da istatistiksel olarak fark izlenmedi.

***Sonuç* :** Yapılan çalışmada intrakaviter PRP tedavisinin, çalışma ve kontrol grupları arasında hem kanama miktarı, hem de endometrial kalınlık artışı üzerinde her iki grupta da anlamlı bir fark yaratmadığı gözlendi.

Anahtar Kelimeler: Anormal uterin kanama;. büyüme faktörleri; endometrial kalınlık; platelet rich plazma.

ABSTRACT

İntroduction: Abnormal Uterine Bleeding (AUB) usually includes bleeding disorders that occur without an organic cause. Patients who are suffering from the AUB represents a majority of the applicants to the gynecology department. Platelet-Rich Plasma (PRP) is a cellular plasma component that is obtained by whole blood centrifugation and contains a platelet concentration that is higher than that of whole blood. It is thought that PRP has a therapeutic effect by increasing cellular proliferation in tissues, collagen synthesis and vascularisation. Although PRP is used in many research field, studies in the field of gynecology are limited.

Objective: The aim of this study is to evaluate the impact of PRP treatment for the patients who have AUB disorders.

Methodology: We registered 160 patients who apply to the gynecology department due to the excessive bleeding and who are later diagnosed with the AUB. All patients are evaluated by transvaginal ultrasonography and endometrial curettage is performed them to eliminate the underlying organic pathologies. Intracavitary PRP procedure is applied to the treatment group. Both treatment and control groups are called for examination at the end of the third month and their endometrial thicknesses and bleeding quantities (pictogram and pad/day) are evaluated by transvaginal ultrasonography. 74 patients in the treatment group and 75 patients in the control group are recorded at the end of the third month.

Results: It is observed that there is no statistical difference in bleeding reduction for the treatment group, who are applied intracavitary PRP treatment due to the AUB, compared to the control group. In addition, there is no statistically significant difference between endometrial thickness increase in both groups of patients.

Conclusion: In this study, we observe that intracavitary PRP treatment does not make a significant difference in terms of hemorrhage amount and endometrial thickness increment between treatment and control groups.

Keywords: Abnormal uterine bleeding; growth factors; endometrial thickness; platelet-rich plasma.

KISALTMALAR

AUK	: Anormal uterin kanama
DUK	: Disfonksiyonel uterin kanama
EACA	: €-aminokaproik asit
EK	:Endometriyal Kalınlık
EGF	: Endometrial growth faktör
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IGF	: Insulin like growth faktör
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 1
IVF	: İn vitro fertilization
LNG-RIA	: Levonergestrel salan rahim içi araç
MPA	: Medroksiprogesteronasetat
NSAIDs	: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
PAI-1	: Plazminojen aktivasyon inhibitörü-1
PBAS	: Gözlemsel kanama skoru (Pictural Blood Loss Assessment Score)
PRP	: Platelet rich plazma
TF	: Doku faktörü
TGF-α	: Transforme edici büyüme faktör alfa
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktör beta
TPA	: Doku plasminojen aktivatörü
VEGF	: Vasküler endotelyal faktör
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

GİRİŞ VE AMAÇ

Reprodüktif dönem boyunca, endometrium her ay muhtemel bir gebelik için hazırlık yapar ve gebelik oluşmadığı taktirde ise adet kanaması olarak atılır. Yaklaşık 30-35 yıl boyunca, her ay tekrarlayan bu olay önemli ölçüde overlerde follikül gelişimi sırasında salgılanan östrojen ve progesteron ile korteks, hipotalamus ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır. Bunun yanında, endometriumunda parakrin ve otokrin bir organ gibi rol oynayarak farklı tabakaları salgıladıkları mediatörler aracılığıyla etkilerler. Koagülasyon mekanizması, diğer organların endokrin aktivitesi gibi sistemik faktörlerde kanama mekanizmasını kontrol ederler.

Bu nedenle menstrüel kanama, multifaktöryel mekanizma etkisinde oluşur. Normal bir menstrüel siklus 21-35 gün sürmekte olup bunun 2-6 gününde kanama olmaktadır ve toplam kan kaybı 20-60 cc kadardır. Ancak normal şekilde adet gören çok sayıda kadının incelenmesi sonucunda yetişkin kadınların yalnızca yaklaşık olarak üçte iki kadarında siklusların 21-35 gün sürdüğü görülmüştür (1,2).

Anormal uterin kanama(AUK) terimi ise; menstrüel kanamaların miktarında, süresinde ve sıklığındaki düzensizliği belirten organik ya da non-organik kanamalardır. Kronik AUK, 6 aydır devam eden uterus korpus kaynaklı düzensiz, anormal miktarda olan kanamalarıdır. Akut AUK, acil müdahale gerektiren aşırı miktarda olan kanamalardır. Kronik AUK zemininde gelişebilir. AUK, jinekoloji pratiğinde polikliniğe başvuru nedenlerinin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Üreme dönemindeki kadınların %14'ünü etkiler. Genital bölgedeki anormal kanama uterusa ait olabileceği gibi alt genital traktusa (vulva, vajina, serviks) üst genital traktusa (uterus, fallop tüpleri, overler) non jinekolojik (üretra, mesane, rektum) orjinlide olabilir. Üreme çağındaki kadınlarda uterin kanama anormalliklerini, kanama patterni ve etiyolojisine göre sınıflandıran PALM-COEIN akronimi 2011 yılında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FİGO) tarafından yayınlanmış ve menoraji yerine şiddetli menstrüel kanama, metroraji yerine İntermenstrüel kanama terimleri getirilmiştir (15,17). Tedavi medikal veya cerrahi olabilir.

PRP, tam kanın santrifüjü ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek platelet konsantrasyonu içeren hücresel plazma komponentidir. Dokuların hücre proliferasyonunda, kollajen sentezinde ve vaskularizasyonda artışa yol açarak PRP'nin tedavi edici etki gösterdiği düşünülmektedir.

Günümüzde birçok alanda PRP kullanımı mevcut iken jinekoloji alanında yapılmış çalışmalar kısıtlıdır PRP'nin etkinliği jinekolojide sadece infertilite alanında değerlendirilmiştir (148,153).

Bu çalışmada amacımız 20-40 yaş arasında, AUK tanısı alan hastalarda intrakaviter PRP enjeksiyonunun 3 ay sonunda kanama miktarı ve endometrial kalınlık üzerindeki etkisi araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Reprodüktif dönem boyunca, endometrium her ay muhtemel bir gebelik için hazırlık yapar ve gebelik oluşmadığı taktirde ise adet kanaması olarak atılır. Yaklaşık 30-35 yıl boyunca, her ay tekrarlayan bu olay önemli ölçüde overlerde follikül gelişimi sırasında salgılanan östrojen ve progesteron ile korteks, hipotalamus ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır. Bunun yanında, endometriumunda parakrin ve otokrin bir organ gibi rol oynayarak farklı tabakaları salgıladıkları mediatörler aracılığıyla etkilerler. Koagülasyon mekanizması, diğer organların endokrin aktivitesi gibi sistemik faktörlerde kanama mekanizmasını kontrol ederler.

Bu nedenle menstrüel kanama, multifaktöryel mekanizma etkisinde oluşur. Normal bir menstrüel siklus 21-35 gün sürmekte olup bunun 2-6 gününde kanama olmaktadır ve toplam kan kaybı 20-60 cc kadardır. Ancak normal şekilde adet gören çok sayıda kadının incelenmesi sonucunda yetişkin kadınların yalnızca yaklaşık olarak üçte iki kadarında siklusların 21-35 gün sürdüğü görülmüştür.

1. MENSTRÜEL SİKLUS FİZYOLOJİSİ

Ovulasyon veya daha spesifik olarak endokrin uyarıların uygun sırası ovulatuar siklusun özelliğidir ve adetlere düzenini, sıklığını, tahmin edilebilirliğini ve devamlılığını sağlar. Normal menstrüel kanama olabilmesi için sıralanan fizyolojik olayların bir düzen içinde gerçekleşmesi gerekir.

1) Hipotalamustan pulsatil GnRH salgılanmalıdır.
2) GnRH uyarısı ile hipofizden overleri stimüle edecek kadar gonadotropin salgılanmalıdır.
3) Overlerde gonadotropinlere cevap verecek folikül bulunmalı ve bu foliküllerde östrodiol sentez ve sekresyonu için gerekli enzimatik mekanizmalar çalışmalıdır.
4) Endometrium hormonal uyarılara cevap verebilmelidir.
5) Menstrüel kan akımı için genital sistem normal anatomik yapıda olmalı, kan akımında herhangi bir engel bulunmamalıdır.

Menstrüel siklus 4 dönem ile karakterizedir.

1.1 Proliferasyon Fazı

Proliferatif faz ovarian folikül gelişimi ve östrojen salınımının artımı ile birliktedir. Proliferatif faz başlangıcında, endometrium desorganize durumda olup, dolaşım sistemi aksamış, stroma boyunca ekstravase olmuş kan hücreleri yayılmıştır. Steroidal etki sonucu endometrium gelişmesi ve rekonstrüksiyonu olur (1). Bezler bu cevapta en belirgin dikkati çekenlerdir. İlk olarak bezler ince, tübülerdir ve alçak kolumnar epitelle döşelidir. Mitoz belirgin hale gelir ve yalancı tabakalaşma (psödostratifikasyon) izlenir. Bez epiteli perifere ilerler ve bir bez segmentini hemen yanındaki beze bağlar. Endometrial kaviteye bakan epitelyal bütünlükte bir döşeme elde edilir. Stromal komponent yoğun sellüler durumdan kısa

bir ödem periodu geçirerek, gevşek sinsityal benzeri bir duruma geçer. Spiral damarlar stroma içinden seyreder ve dallanma göstermeden hemen epitel bağlayıcı membranın altına kadar ilerler. Tüm doku bileşenleri (bezler, stroma hücreleri ve endotel hücreleri) proliferasyon gösterir ve bu siklusun 8-10. günlerinde tepe noktasına erişir ve endometriumda maksimum östrojen reseptör konsantrasyonuna ulaşılır (2).

Proliferasyon sırasında endometrium ortalama 0.5 mm'den 3.5-5 mm yüksekliğe kadar büyür (1,3). Bu proliferasyon esas olarak fonksiyonel tabakadadır.

1.2 Periovulatuar Faz

Bu dönemde uterusta belirgin bir değişiklik yoktur. Endometrial kalınlık 8-9 mmdir. Periovulatuar dönemin sonlarına doğru glandüler hücrelerde sekretuar aktivite belirtileri vardır. Progesteron reseptörleri maksimal düzeydedir. Artan progesterona karşı hücrelerde glikojenden zengin vakuoller belirir, glandların lümeninde müsine benzer materyal belirmeye başlar.

1.3 Sekresyon Fazı

Ovulasyondan sonra endometrium hem östrojene hem de progesterona karşı reaksiyon gösterir. Devamlı östrojen varlığına rağmen endometrium preovulatuar dönemdeki yüksekliğindedir. Ovulasyondan 3 gün sonra epitel proliferasyonu durur.

Bu kontrolün veya inhibisyonun progesteron ile sağlandığına inanılmaktadır. Bu büyümedeki sınırlama mitoz ve DNA sentezindeki düşmeye ve belirgin şekilde progesteronun östrojen reseptör ekspresyonuna etkisi ve östrodiolü östron sülfat'a dönüştüren 17b-hidroksisteroid dehidrogenaz ve sülfotransferaz'ın progesteron tarafından uyarılmasına bağlıdır. Ek olarak östrojen, östrojen aracılı hücre çoğalmasını destekleyen pek çok onkogeni uyarır. Progesteron da östrojenin yaptığı onkogen mRNA transkripsiyonunu bloke ederek bu ederek bu etkiyi antagonize eder.

Bu dönemdeki değişiklikler iki ayrı bölümde incelenebilir. Ortalama süresi 14 gün olan bu dönemin ilk yarısı glandüler epitel değişiklikleri, ikinci yarısı stromal değişikliklerle karakterizedir. Erken sekresyon fazında progesteron, gland gelişimini ve damarlardaki kıvrımları daha da arttırarak stromal hücrelerin desidüalizasyonuna neden olur. Endometrium gelişmesi maksimuma ulaşarak 8-10 mm olur. Östrojen reseptörleri azalır, fakat progesteron reseptörleri özellikle stromada bol olarak kalır. Endometrial glandlar daha da artar, lümen volümleri hızla artar, sekretuar aktivite başlar. Glandüler hücrelerde genişler, nükleusta çıkıntı olur, dev mitokondriler oluşur, fertilize ovumun implantasyonu sırasında nütrisyon için gerekli olan lümene bol mukus salgısı başlar. Gerek glandların artan boyutları ve gerekse stromada vaskülarizasyon ve ödem artışı sonucunda glandlar kıvrımlı bir görünüm alır. Geç sekretuar fazda, siklusun 22-23. günlerinde yani menstürasyondan 5-6 gün önce endometrial gelişme durur. Ovulasyondan 10 gün sonra, korpus luteum gerilemeye başlar ve bunun sonucunda östrojen ve progesteron azalır. Endometrial glandların mukus salgısı azalır. Ovulasyondan 11 gün sonra lenfositler endometriumu infiltre etmeye başlar, endometrial

stromada lokal granülositler prolifere olmaya başlar. Stroma progresif olarak incelir ve ödem gelişerek premenstrüel desidual reaksiyon karakteristikleri gelişir.

1.4 Menstrüasyon Fazı

Predesidual transformasyon ile siklusun 25. gününde (mestruasyondan 3 gün önce) fonksiyonel tabakanın üst kısmında kompakt tabaka oluşur. Fertilizasyon ve implantasyon olmadığında, trofoblastlardan insan koryonik gonadotropin desteğinin bulunmayışı sonucu, korpus luteumun yaşam süresi tamamlanır, östrojen ve progesteron seviyeleri azalır.

Östrojen ve progesteron çekilmesi ile şu önemli endometrial olaylar başlar: vazomotor reaksiyonlar, apoptoz, doku kaybı ve sonunda mensturasyon. Bu hormon azalmasının en belirgin erken sonucu doku yüksekliğinin orta derecede büzülmesi ve çarpıcı spiral arteriol vazomotor cevabıdır. Bu vasküler olaylar dizisi rhesus endometriumunun incelenmesi ile oluşturulmuştur (1,2). Yüksekliğin azalması ile spiral hücreler içindeki kan akımı azalır, venöz dönüş azalır ve vazodilatasyon oluşur. Daha sonra ise, spiral arteriollerde ritmik vazokonstrüksiyon ve relaksasyon meydana gelir. Birbirini izleyen her spazm daha uzun ve derin olur, ve endometriumun soluk renk almasına neden olur. Bu reaksiyonlar menstruasyon öncesi 24 saat içinde endometrial iskemi ve staza neden olur. Lökositler kapiller duvarlarından geçerler, önce damarların çevresine yakın olan bölgede kalırlar, fakat daha sonra tüm stromaya dağılırlar. Arteriollerdeki vazomotor değişiklikler sırasında, eritrositler interstisiyel alana kaçarlar. Yüzeyel damarlarda trombin-trombosit tıkaçları oluşur. Sekretuar endometriumun prostoglandin içeriği mensturasyon zamanında en yüksek seviyesine ulaşır. Menstrüel olaylar ile birlikte olan vazokonstrüksiyon ve miyometrial kontraksiyonların önemli derecede perivasküler hücrelerden prostoglandinler stromal desidual hücrelerden sentezlenen endotelin-1 aracılığı ile oluştuğuna inanılmaktadır.

Sekretuar fazın ilk yarısında asit fosfataz ve güçlü litik enzimler lizozomlar içindedir ve salınımları progesteronla lizozomal membranların stabilizasyonu ile engellenir. Östrojen ve progesteron seviyelerinin azalması ile lizozomal zarlar korunmaz ve enzimler sitoplazmaya salınır. Bu aktif enzimler hücresel yapıları sindirir ve prostoglandinlerin salınımına, eritrositlerin damar dışına çıkmasına, doku nekrozuna ve vasküler tromboza yol açar. Bu işlev bir sitokin aracılı bir çeşit apoptozdur (hücre büzüşmesi, kromatin kondenzasyonu ve hücre fragmantasyonuna yol açan spesifik morfolojik değişiklerle karakterize programlı hücre ölümü) (3).

Endometrial doku yıkımı aynı zamanda ekstraselüler matriks ve bazal membran yapı taşlarını (kollojen, jelatin, fibronektin ve laminin'i de içeren) parçalayan matriks metalloproteinazları adındaki bir grup enzimi de içerir (4).

Metalloproteinazlar içinde interstisyel ve bazal membran kollajenini yıkan kollojenazlar, yine kollojeni yıkan jelatinaz ile fibronektin, laminin ve glikoproteinleri yıkan stromelizinler bulunur. Metalloproteinazların insan endometrial stromal hücrelerinde geç sekretuar ve erken menstrüel dönemde en çok olarak ekspresyonu endometriumun büyümesi

ve şekillenmesi için seks steroidlerine cevap olarak menstrual paterne uygun olarak sentezlendiğinin göstergesidir (5).

Progesteronun çekilmesi ile endometrial hücrelerde matriks metalloproteinazların sekresyonu artar ve sonuçta hücre membranları ve ekstraselüler matriks yıkılır. Bu enzimlerin ekspresyonu geç sekretuar fazda desidualize endometriumda azalan progesteron düzeylerine uygun olarak artar (6). Erken gebelikte progesteron salınımının devam etmesi ile beraber metalloproteinaz enzim ekspresyonu baskılanır ve transforme edici büyüme faktör β (TGF-β) aracılı mekanizma ile desidua korunur (7). Gebelik olmadığı zaman mensturasyon sonrasında muhtemelen artan östrojen seviyeleri ile beraber metalloproteinaz ekspresyonu baskılanır. Anormal veya normal kanama sırasında endometriumda bazı genlerin aktive olduklarına yönelik kanıtlar vardır. Bu genlerden biri transforme edici büyüme faktör β ailesinin yapısal özelliklerine sahiptir (8).

Menstruasyon sırasında tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF α) sitokinin önemli bir rolü olduğuna yönelik kanıtlar vardır. TNF- α, apoptotik sinyalleri iletmek üzere reseptörleri sinir büyüme faktörü α/TNF ailesine ait bir transmembran proteinidir. Anahtar değişiklik sekresyonundaki artıştır çünkü endometriumdan TNF- α sekresyonu menstruasyonda en yüksek seviyelere ulaşır fakat reseptör miktarında değişiklik olmaz. TNF- α endometrial proliferasyonu inhibe eder ve apoptozu indükler. Bu sitokin adezyon proteinlerinin (cadherin-catenin-aktin kompleksi) yok olmasını ve hücreler arası bağın çözünmesini sağlar. TNF-α, endometrial hücrelerin yanısıra vasküler epitele de zarar verir.

Progesteronun çekilmesinin dökülecek olan endometriumun stromasında vasküler endotel büyüme faktörü reseptör konsantrasyonunun artışı ile de ilişkisi vardır (9). Aslında vasküler endotel büyüme faktörü ailesinin genelde anjiogenez ile ilişkisi olsada burada matriks metalloproteinazların ekspresyonunu etkileyerek menstruel kanamaya hazırlık sağlar. Klasik steroide cevap elemanları olmayan endometrial genler seks steroidlerine aktivite için transkripsiyon düzeyinde cevap vermelerini sağlayan bir protein ailesini (Sp ailesi) kullanarak cevap verir. Stromal ve epitelyal hücrelerde progesteronun etkisi ile bu proteinler doku faktörünü, plazminojen aktivatör inhibitör-1'i, IGF bağlayıcı protein 1'i, uteroglobin ve uteroferrin'i aktive eder. Doku faktörü pıhtılaşma mekanizmasında kullanılarak hemostazı sağlar.

Sonuçta diapedez sonucu önemli sızıntı ve sonuç olarak yüzeysel arteriol ve kapillerdeki yırtılmalar sonucu interstisyel kanama oluşur. İskemi ve zayıflama ilerledikçe, devamlı bağlayıcı membran (endometriumun bazal membranı) parçalara ayrılır ve hücreler arası kan endometrial kaviteye atılır. Dökülen yüzeyde kan kaybını sınırlayan yeni intravasküler trombin platelet tıkaçları oluşur. Artmış olan kan kaybı, azalmış platelet sayısı ve yetersiz hemostatik tıkaç oluşumunun bir sonucudur. Menstruel kanama pıhtılaşma ve fibrinoliz sistemlerinin aktivasyonundan etkilenir. Fibrinoliz esas olarak inaktif öncü olan plazminojenin plazmine dönüşmesiyle olur. Endometrial stromal hücre doku faktörü (TF) ve plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri bu işlem sırasında dengeyi sağlamak için kullanılır. Doku faktörü faktör 7'ye bağlanarak uyarır. Doku faktörü ve plazminojen aktivasyon inhibitörü-1(PAI-1) ekspresyonu desidualizasyonla beraber olur ve bu faktörlerin miktarı

kanama miktarını belirler (10). PAI-1'in fibrinoliz ve proteolitik aktiviyeyi önemli düzeyde kısıtlayıcı etkisi vardır (11). Spiral arterler etrafında bulunan perivasküler hücreler ve miyofibroblastlar tarafından yönetilen spiral arter konstrüksiyonun da kanamayı azaltıcı etkisi vardır (12). Bu hücreler progesterone çekilmesine cevap olarak prostoglandin ve sitokin salgılarlar. Bu şekilde sadece siklik vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon sağlamış olmayıp endometrium içine lökosit girişini modüle eder. Perivasküler hücrelerin düzensiz büyümesi ve fonksiyonu menstrüel kanama bozukluklarına yol açabilir.

İlerleyen doku düzensizliği ile endometrium daha fazla büzülür ve kıvrımlı arterioller tıkanır. Ek olarak oluşan hücre nekrozu ve damarlardaki defektlerle birlikte olan iskemik yıkım menstrüel atımı arttırır. Bazalis ve spongiozum tabakaları arasında doğal bir ayrılma noktası mevcuttur ve bozulunca zayıf vasküler, ödemli spongiozum stroması deskuamoze olur ve yıkılır. En sonunda, tipik solmuş, yüksekliği az, yoğun menstrüel endometrium meydana gelir. 13 saat içinde, endometrial yükseklik 4 mm'den 1.25 mm'ye iner (13). Menstruel kanama uzamış vazokonstriksiyon, doku yıkımı, vasküler staz ve östrojenle uyarılmış "iyileşme"nin kombine etkileri sonucunda durur. Kanın damar çıkışı ile beraber bazal endometriumda trombinin oluşması hemostaz için esastır. Trombin fibrin oluşumunu, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve anjiogenezi sağlar.

Bazal endometrium, mensturasyon sırasında aynen kalır ve onarım bu tabakadan olur. Bazal endometrium, menstrüel sıvıdaki litik sızıntılardan glandüler ve stromal hücrelerden salgılanan karbonhidrat ürünlerden oluşan müsinöz tabaka ile korunur (14).

Endometriuma etkili iki hormon olan östrojen ve progesteron sekresyonundaki düzensizlikler sonucunda ortaya çıkan kanamalar bu hormonların düzeylerine ve oluş mekanizmalarına göre 5 değişik gruba ayrılabilir:

Östrojen Çekilme Kanaması: Östrojen ile uyarılmış endometriumda östrojenin ortamdan çekilmesi sonucu endometriumun dökülmesi ile ortaya çıkan kanamalardır. Ortamda progesteron etkisi yoktur. Dışarıdan verilen östrojen tedavisinin kesilmesi veya operasyonla overleri alınan ya da overleri radyasyona maruz kalan kadınlarda ayrıca ovulasyon öncesi östrojenin aniden düşmesine bağlı ara kanama şeklinde olabilir.

Östrojen Kırılma Kanaması: Anovulatuar kanamaların en sık nedeni olan kanamalardır. Ortamda progesteron etkisi yoktur ancak bu durumda östrojen etkisi sürmektedir. Östrojen etkisiyle uyarılmış endometriumda östrojen düzeylerinin endometrium gelişimini korumaya yetmemesi nedeniyle olur. Reseptivitedeki farklılıklar nedeniyle endometriumun gelişimi her yerinde aynı olmayabilir. Endometriumun fazla geliştiği yerlerdeki beslenme bozukluklarının yada serum östrojen düzeylerindeki oynamaların endometriumda dökülme kanamalarından sorumlu olduğu bilinir.

Progesteron Çekilme Kanaması: Daha önceden östrojen ile prolifere olan endometrium progesterona maruz kalıp sonra kesilirse östrojen etkisi devam etse bile progesteron çekilme kanaması olur. Korpus luteumun cerrahi olarak çıkarılması veya dışarıdan progestin tedavisi verilip sonra ilacın kesilmesi buna örnektir. Bazan ortamda östrojen çok yüksekse kanama gecikebilir.

Progesteron Kırılma Kanaması: Endometriumun progesteron etkisinde olduğu ancak progesteron düzeyinin endometrium kalınlığını koruyamamasına bağlı endometrial dökülmenin görüldüğü kanama şeklidir. Endometriumda progesteron etkisi var ancak sekresyon düzensizdir, guddelerde değişik gelişme evreleri görülür. Düzensiz sekresyon gösteren endometrium 'geç ve güç dökülen endometrium' diye adlandırılır. Bu tip kanamalarda prostaglandinlerin etki mekanizmasındaki değişiklikler de etkilidir.

Atrofi Kanaması: Östrojen ve progesteronun ortamda yeterli bulunmamasına bağlı kanamalardır. Postmenapozal dönemde görülür.

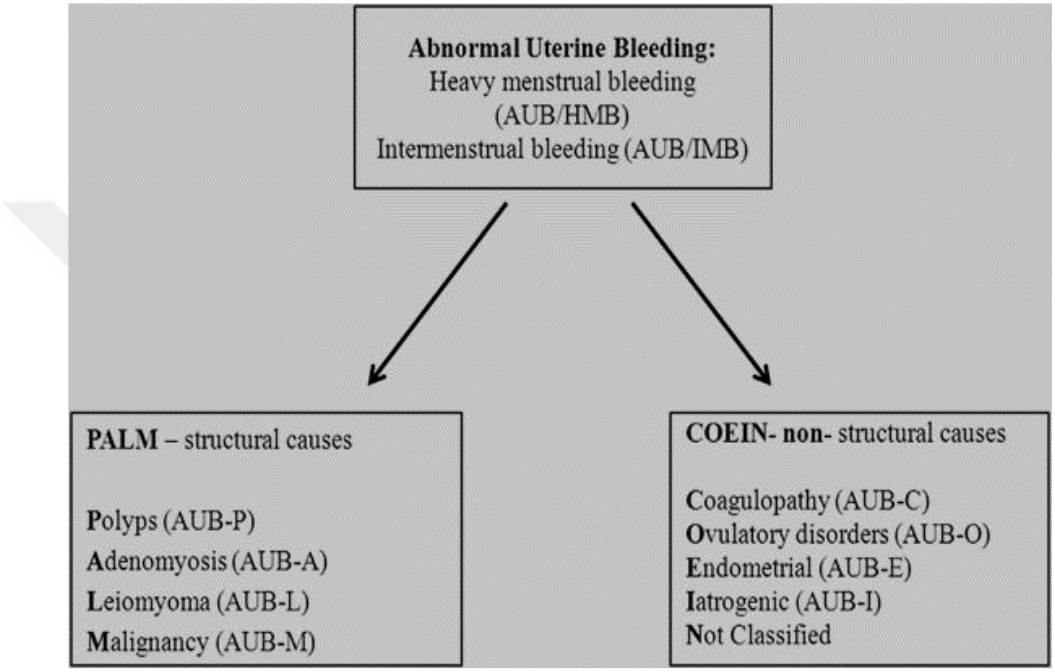
2. ANORMAL UTERİN KANAMALAR

Tanım ve İnsidans

AUK kadın hayatının her döneminde farklı etiyolojilere bağlı ortaya çıkabilen önemli klinik bir durumdur. Kişisel menstrüel tecrübelerindeki herhangi bir değişikliği anormal olarak algılayan birçok kadın yaşamış olduğu değişiklik için tedavi aramaktadır. Bazı kadınlar aksi şekilde menstrüel fonksiyonlarındaki yaşadıkları belirgin değişiklikleri görmezden gelir veya kabul eder. Böyle durumlar bazen ciddi sağlık problemlerine neden olabilir. AUK başvurularına bakıldığında %50 peri-postmenopozal dönem, %30 reprodüktif dönem, %20 adolesan dönemdedir (15-17). Demografik veriler, kanamanın en sık etiyolojilerinin bilinmesi tanı ve tedaviye yardımcı olur (18). AUK' un perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda polip, myom, endometrial hiperplazi ve kanser gibi patolojik nedenleri, genç kadınlarda gebelik ve anovulasyon gibi nedenleri vardır (19). Premenopozal dönemde kavitede en sık görülebilen patoloji myom ya da poliptir (20). AUK organik bir nedene bağlı olabileceği gibi, herhangi bir organik neden olmadan da oluşabilir. Menstrüasyon kanı; servikovajinal sıvı ve serumdan oluşan bir karışım içerisinde bulunan, kan ve doku kökenli parçalardan oluşan bir süspansiyondur. Menstrüasyon içerisindeki kan oranı siklus gününe göre değişmekle beraber ortalama %50 ye yakındır. Siklus başına düşen ortalama kan kaybı yaklaşık 35 ml'dir. Menstrual kan kaybı 80 ml'yi aştığında menorajik kabul edilir. Döngü başına 80 ml'den fazla kan kaybına neden olan tekrarlayan siklusler anemiye sebep olmaktadır (21). AUK ile başvuru yapan hastaların %75'de sebep menstrual sikluslarındaki aşırı kan kaybıdır. Bu hastaların üçte ikisinde demir eksikliği anemisi meydana gelir (22). Adölesan dönem sonrasında sikluslar genellikle 21-35 gün arasında değişen, 7 günden az adet kanaması olan döngülere girer. Menopoz dönemine yaklaşıldıkça, ovulatuar döngülerin azalması ile birlikte döngü süreleri de belirsizleşir (21). Menstrual dönem fizyolojisi iyi öğrenilirse AUK patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilir. Ritmik menstrual kanama olabilmesi için uterus endometriumu ve over arasındaki fizyolojik etkileşim dışında genital anatominin ve hipotalamus-hipofiz- over aksının normal olması gerekir. Bu yapılar AUK durumlarında gözden geçirilmelidir.

2011 yılında FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu) menstrual hastalıklar çalıştayında AUK terminolojisini semptomların spektrumuna göre; ağır menstrual

kanama (HMB), intermenstrual (IMB) kanama ve kombinasyonları olan ağır ve uzamış kanama olarak belirledi. AUK nedenleri uterin yapısal anomaliler ve yapısal olmayan anomaliler diye 2 grup altında toplandı. Şekil 1'de görüldüğü gibi; ilk grup polip, adenomyosis, leiomyoma, malignite ve hiperplazi gibi patoloji içerirken, ikinci grup koagulopati, ovaryen disfonksiyon, endometrial, iatrojenik ve sınıflandırılmayan anomalileri içermektedir (PALM-COEIN). Bu sınıflandırmanın amacı hem hekimler hem de hastalar için tek ve açık bir dil kullanılmasının sağlanması ve hastalara sunulacak tedavinin en uygun duruma gelmesidir (23).



Şekil 1: Anormal Uterin Kanama

Yeni sınıflama etiyolojinin yanında kanama şekillerinde de yeni bir düzenleme yapmış, 'menoraji' terimi yerine 'şiddetli menstruel kanama','metroraji' yerine de 'intermenstruel kanama' terimleri kullanılmasını önermiştir. Daha once herhangi bir yapısal nedenin bulunamadığı durumlar icin kullanılan 'disfonksiyonel uterin kanama' terminolojisi yeni sistemde kullanılmamaktadır. Ayrıca daha önce ayrımı yapılmayan akut ve kronik AUK terimleri de yeni sistemde kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre kronik AUK son altı ayın büyük bölümünde varolan uterin korpus kaynaklı anormal miktarda düzensiz kanamalar olarak tariflenirken, akut AUK ise klinisyen tarafından daha fazla kan kaybını önlemek icin müdahale gerektirdiği düşünülen şiddetli kanama ataklarıdır.

2.1. Polipler (AUK-P)

Polipler, değişik derecelerde vaskuler, glanduler ve bağ dokusu içeren epitel proliferasyonları olup, anormal uterin kanama etiyolojisinde rol oynarlar. PALM-COEIN sınıflamasında histopatolojik tanı olsun veya olmasın ultrasonografi (USG) ve/veya histeroskopi ile tanı konarak var ya da yok şeklinde sınıflanırlar. Sayıları veya büyüklükleri

konusunda herhangi bir ayrım olmamakla birlikte endometriumdaki polipoid görünüm bu sınıflamanın dışında tutlur. Yapılacak daha detaylı bir sınıflamada polip lokalizasyonları, boyutları, sayısı, morfoloji ve histolojisi, lokalizasyonu ve bunların oluşturacağı kombinasyonlarla alt sınıflar oluşturulabilir (24-26).

2.2. Adenomiyozis (AUB-A)

AUK'lar ile adenomiyozis arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Klasik olarak tanı, histerektomi spesmenlerinde endometriyal-miyometriyal bileşke altındaki endometriyal dokunun derinliğinin histopatolojik olarak incelenmesi ile konulur. Fakat adenomiyozis prevalansının değişik kaynaklarda %5 ile %70 arasında verildiği göz önünde bulundurulduğunda bu tanımlamanın inceleyen kişiye göre büyük ölçüde farklılık gösterdiği görülmektedir (27). Histopatolojik olarak tanı koyma klinik sınıflandırmak fayda sağlamayacağından dolayı, bu sistemde adenomiyozis tanısı USG veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yontemleri ile konulmaktadır. USG'nin tüm dünyada ulaşılabilirliği MRG'den daha fazla olduğundan, tanı koymak icin ultrasonografik tanı kriterlerinin kullanılması uygun görülmüştür (25). Ultrasonografik tanı kriterleri; miyometriyal ekonun endometriyal-miyometriyal bileşkeyi seçilemez hale getirecek şekilde diffüz olarak heterojen hale gelmesi, anekoik lakün ve/veya kistlerin bulunması, myometrium ekosunun fokal olarak anormallikler göstermesi ve uterusun globuler ve/veya asimetrik hal almasıdır (24,27,28). Fakat gerek histopatolojik gerekse görüntüleme yöntemlerinde yapılacak standardizasyon calışmaları adenomiyozis alt sınıflarının oluşturulmasında fayda sağlayacak gibi gozukmektedir.

2.3. Leiomiyomlar (AUB-L)

Myometriumun benign fibromuskuler tümörleri olan miyomlar çoğunlukla asemptomatik olup, yüksek prevelansı (%70-80), farklı lokalizasyon, boyut ve sayıda bulunabilmeleri nedeniyle PALM-COEIN sınıflandırmasında ayrı bir sınıf olarak değerlendirilmiştir (29). Primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere sınıflama sistemleri oluşturulmuştur (24-26). Bu sistem oluşturulurken;

1) Miyomun endometrium ve seroza ile ilişkisi,

2) Uterus icindeki lokalizasyonu (ust/alt segment, serviks, anterior, posterior veya lateral)

3) Lezyonların boyutu, sayısı,

4) Mevcut sınıflandırma sistemleri göz önüne alınmıştır (30,31).

Primer sınıflandırmada sayı, lokalizasyon ve büyüklüklerinden bağımsız olarak USG ile saptanan miyomun varlığı ya da yokluğu belirlenir. Sekonder sistemde, klinisyenin anormal uterin kanamalarla daha yakın ilgisi olduğundan endometriyal kavite ile ilişkili miyomları

(submukozal, SM) diğerlerinden (O) ayırması istenir. Tersiyer sınıflandırma sistemi, ise temelde daha once Wamsteker tarafından önerilip ve "European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)" tarafından kabul edilen sınıflama sistemine dayanmaktadır (30). PALM-COEIN sınıflaması bu sisteme intramural ve subserozal miyomlar yanında parazitik miyomları da eklemiştir.

2.4. Malignite ve Premalign Lezyonlar (AUB-M)

Her ne kadar hiperplazi ve malignite reproduktif dönemdeki kadınlarda sık görülmüyor olsa da özellikle obezite ve kronik anovulasyon gibi risk faktörü taşıyan kadınlarda göz ardı edilmemesi gereken bir nedendir. Tanı konulduktan sonra, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) veya FIGO'nun hiperplazi veya kanser sınıflama sistemlerine gore ileri sınıflama yapılmalıdır (32,33).

2.5. Koagülopati (AUB-C)

Hemostaz parametrelerini etkileyen birçok sistemik hastalık anormal uterin kanamaya neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda her ne kadar ciddi uterin kanaması olan hastaların yaklaşık %13'unde biyokimyasal olarak tanı konulan von Willebrand gibi hemostaz bozuklukları saptansa da, bu biyokimyasal bozuklukların anormal kanama patogenezinde tam olarak nasıl bir rol oynadıkları veya ne kadar sıklıkla asemptomatik veya minimal semptomatik oldukları henuz netlik kazanamamıştır (34). Tanı genellikle detaylı bir anamnez ile koyulur. Menarştan bu yana devam eden şiddetli menstruel kanama, postpartum, cerrahi veya dental prosedurler sonrası kanamalar veya morarma, epistaksis, diş eti kanaması veya kanama ile ilgili aile öyküsü tanı koymada yardımcıdır (25). Herhangi bir nedenle reprodüktif dönemde antikoagulan kullanımına bağlı ağır kanaması olan hastalar da koagulopati sınıfına dahil edilmektedir.

2.6. Ovulatuar Bozukluklar (AUB-O)

Ovulatuar disfonksiyon grubuna dahil edilen birçok durum, daha önceleri kullanılmakta olan disfonksiyonel uterin kanama etiyolojisinde yer alan bozukluklardır. Amenoreden ağır vajinal kanamaya kadar değişen miktarlarda kanama görüldüğü gibi, kanamanın ne zaman olacağı da öngörülemez. Polikistik over sendromu (PKOS), hiperprolaktinemi, hipotiroidi gibi birçok endokrin bozukluk yanında, steroid hormon kullanımı veya dopamin metabolizması üzerinden etkisini gosteren fenotiazin veya trisiklik antidepresanlar gibi iatrojenik nedenler, kronik karaciğer hastalığı, kronik bobrek hastalığı gibi sistemik hastalıklar, stres, yeme bozuklukları, ağır egzersiz gibi hipotalamik-pituiter disfonksiyon nedenleri de bu grup icinde yer alırlar (35). Ayrıca adolesan ve perimenopozal donem gibi reproduktif donemin uç noktalarında da sık görüldüğü akıldan çıkarılmamalıdır.

2.7. Endometriyal Nedenler (AUB-E)

Beklenen zamanda siklik paternde oluşan, fakat altta yatan herhangi bir neden tespit edilememiş olan anormal kanamalardır. Şiddetli kanama şeklinde semptomlara neden olabildikleri gibi, uzamış kanama veya intermenstruel kanama şeklinde de bulgu verebilirler.

Şiddetli kanamalarda endometriyal hemostaz mekanizmalarındaki bozukluk olası nedendir. Prostoglandin E2 ve prostosiklin gibi vazodilator maddelerin uretiminde artış prostoglandin F2α ve endotelin-1 gibi lokal vazokonstriktorlerin üretiminde defekt veya plazminojen aktivatorlerinde artış sonucu pıhtıların lizisinde artış ağır menstruel kanamalara neden olabilir (35-38). Bunun yanında endometriyal enflamasyon veya enfeksiyona sekonder endometriyal tamir mekanizmalarında olası bir defekt de intermenstruel veya uzun süreli kanamalara neden olabilir.

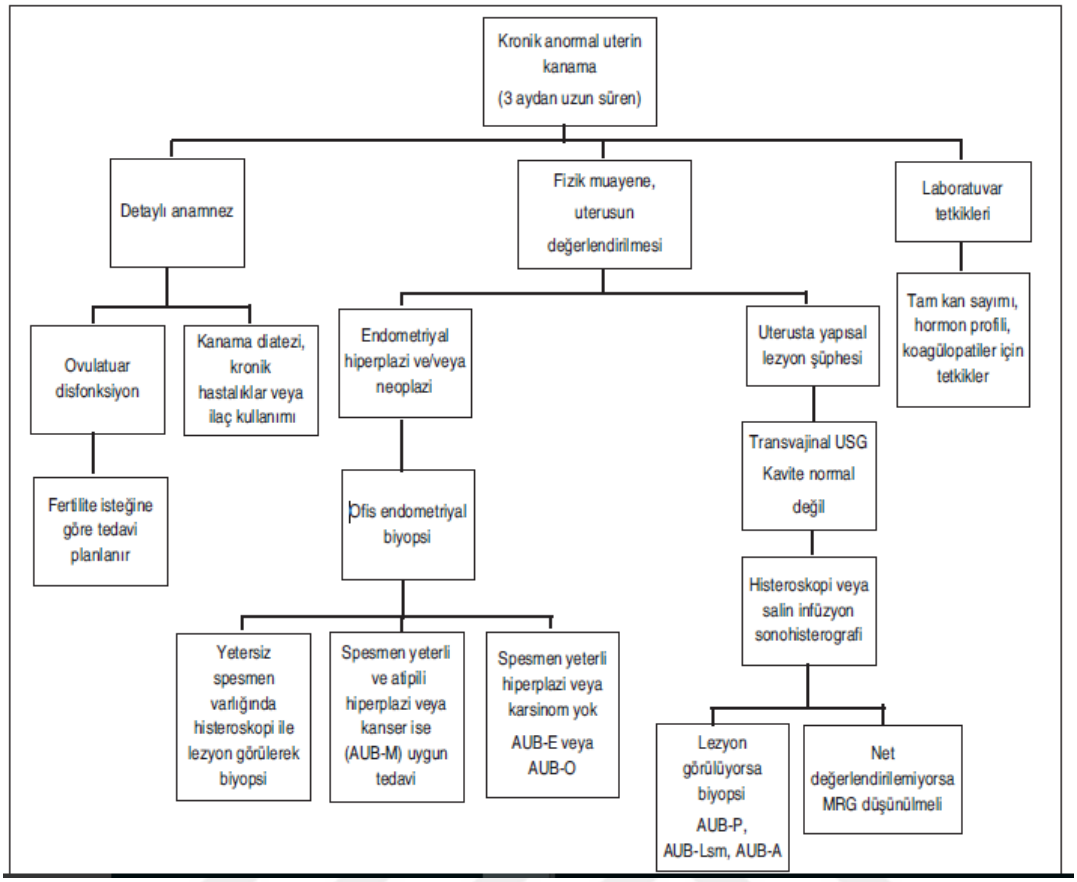
Fakat bu sınıflandırma içine alınacak durumların ovulatuar kadınlarda diğer tüm nedenlerin ekarte edilmesi ile tanısının konulması gerektiği açıktır. Henüz endometriyal nedenleri acıkça ortaya koyabilecek testler mevcut değildir.

2.8. İatrojenik (AUB-I)

Bu gruba dahil edilenler, endometriumu direkt olarak etkileyen hormonlu veya inert intrauterin sistemler ile koagulasyonu veya ovulasyonu bozarak dolaylı yollarla etkileyen farmakolojik ajanlardır. Bu grubun en önemli komponenti dışarıdan steroid verilmesine bağlı zamansız oluşan kırılma kanamalarıdır. Levonorgesterollu rahim ici araçların kullanımı sırasında oluşan kırılma kanamaları, siklik östrojen ve progesteron kullanımı sırasında oluşan ara kanamalar ve devamlı kullanımla birlikte amenore sağlanması sonrası oluşan ara kanamalar AUB-I içinde değerlendirilmelidir.

2.9. Sınıflanamayan (AUB-N)

Anormal uterin kanama nedenlerinden bir kısmı da henüz tam tanımlanamamış, detaylı incelemesi yapılmamış veya çok nadir durumlar olup anormal uterin kanama patogenezine tam olarak nasıl bir katkı sağladıkları henuz netlik kazanamamıştır. Arteriovenoz malformasyonlar veya miyometriyal hipertrofi örnek olarak sayılabilir.



Şekil 2: Anormal uterin kanamaların değerlendirilmesinde akış şeması

Bunun yanında moleküler veya biyokimyasal detaylı incelemeler gerektirdiğinden henüz tanısı konulamamış hastalıkların da altta yatan patoloji olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu konuda yapılacak daha detaylı çalışmalar ile bu grup içerisindeki bazı hastalıkların mevcut diğer gruplardan birine dahil edilebileceği veya klasifikasyonda yeni sınıfların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (24-26). Şekil-2'de anormal uterin kanamaların değerlendirilmesinin akış şeması gösterilmiştir.

2.10. Ayırıcı Tanı

AUK tanısı için öncelikle gebelik ve gebelik komplikasyonları olasılığı her zaman akılda tutulmalı ve ekarte edilmelidir. Anormal kanama hormonal kontrasepsiyon ve dışarıdan hormon tedavisi diğer formlarını kullanan hastalarda sık olarak görülmekteyse de altta yatan bir patolojinin olabileceği unutulmamalıdır. Benign uterin neoplazilere bağlı kanama başlıca servikal ve endometrial polipler, myomlar gibi, sıklıkla anovulatuar kanama ile karıştırılır. Üreme sisteminin anormal kanama ile birlikte olan diğer patolojiler arasında adenomyozis, serviks ve endometriumun malignansileri yer alır. Anormal menstruel sikluslar bazen tiroid hastalıklarının en erken belirtisi olabilmektedir (39).

Pıhtılaşma bozukluğu olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır, özellikle menstrüel öyküsü kısa ve tam olarak tamamlanmamış adelosanlarda daha da önemlidir. Adolesanlarda anormal uterin kanamanın en sık nedeni anovulasyondur, fakat üçte biri kadarında pıhtılaşma

bozukluğu bulunabilmektedir (40). Pıhtılaşma bozuklukları sıklıkla siklik ağır ve uzun kanama dönemleriyle birliktedir. Aynı patern antikoagülan tedavi uygulanan kadınlarda da görülebilmektedir (41).

Pıhtılaşma bozuklukları genellikle algılandığı gibi nadir değildir ve açıklanamayan menorajisi olan kadınların %10-20'sinde bulunabilmektedir (42,43,44).

Kullanılan birçok ilaç anormal kanamaya eğilim yaratmaktadır, bunlar arasında glukokortikoidler, tamoksifen ve antikoagülanlar yer alır (45). Diğer daha nadir görülen tanı olasılıkları arasında ciddi sistemik hastalıklar (böbrek veya karaciğer yetmezliği), genital travma ve yabancı cisimler yer alır.

2.11. Tanısal Yaklaşım

Menstrüel öykü anovulatuar kanamayı diğer sebeplerden ayırmada değerli yöntemdir. İntermenstrüel aralıklar, miktar, süre, anormal menslerin başlangıç zamanı, birlikte olduğu durumlar (cinsel ilişki, postpartum, ilaç sonrası, kilo kaybı veya alımı sonrası), birlikte olduğu semptomlar (premenstrüel molimina, dismenore, disparoni, galaktore, hirşutizm), altta yatan sistemik hastalıklar (böbrek, karaciğer, hematopoetik, tiroid) ve diğer tedaviler (hormonlar, antikoagülanlar) hakkında detaylı bilgi elde edilmesi önemlidir. Fizik muayene ile görünür servikal ve vajinal lezyonlar ekarte edilmeli, uterus boyutu, konturları, kıvamı ve hassasiyeti değerlendirilmelidir.

Laboratuar testleri yardımcıdır fakat her zaman gerekli değildir. Gebelik testi gebelik komplikasyonlarına bağlı meydana gelebilecek kanamayı ekarte edebilmektedir. Tam kan sayımı anemi ve trombositopeniyi ekarte eder, uzun ve ağır adet kanamaları olan kadınlarda yapılması gereklidir. Şüphe olduğunda siklusun luteal fazı olması gereken dönemde uygun zamanlanmış bir progesteron ölçümü ovulasyon veya anovulasyonu belirlemede son derece yardımcıdır; 3 ng/ml üzerindeki herhangi bir değer ovulasyonun yakın zamanda olduğunu güvenli bir şekilde gösterir (46). Buna karşın kanama dönemleri sık ve yetersiz dökümante edildiğinde progesteron ölçümü için uygun zaman saptamak son derece zor olabilmektedir. Anovulatuar kadınlarda serum tiroid–uyarıcı hormone (TSH) düzeyi hızlı bir şekilde birliktelik gösterebilen tiroid bozukluklarını ekarte eder. Adolesanlarda özellikle şüpheli kişisel veya aile öyküsü olanlarda ve tanımlanamayan menorajisi olanlarda pıhtılaşma bozukluğundan şüphe edilmeli ve pıhtılaşma için tarama testleri için yeterli endikasyondur. Von Willebrand faktörü için yapılan ristosetin kofaktör testi von Willebrand hastalığı için tek ve en iyi tarama testidir (47,48,49). Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri sadece bilinen veya hastalığın şüphe edildiği kişilerde istenmelidir.

Yaşın 40 ve üzerinde olması endometrial hastalık için belirlenmiş bir risk faktörüdür ve anormal kanama olan kadınlarda sıkça belirtilen bir biyopsi endikasyonudur. Endometrial hiperplazi ve kanser yaşlı kadınlarda gençlerden daha sık olarak saptanmaktadır, fakat karşılanmamış östrojene maruziyet süresi daha kritik bir risk faktörüdür. Uzun süreli maruz kalma yaşlı kadınlarda gençlere göre daha olasıdır, fakat 30 yaş altındaki kadınlarda endometrial kanser gelişebilmektedir (50). Premenapozal kadınlarda adetler düzensiz olduğunda anormal endometrial histoloji olasılığı rölatif olarak yüksektir (%14) fakat

sikluslar düzenli olduğunda çok düşüktür (%1'den az) (51). Anormal kanaması olan kadınlarda ve dışarıdan progestasyonel ilaçlara maruz kalmayan olgularda sekretuar endometrium yakın zamanda ovulasyon olduğunu güvenli bir şekilde gösterir ve anatomik bir sebep için daha ileri araştırmaya bizi sevk eder. Anormal kanaması olan ve 35 yaşından büyük bütün kadınlarda endometrial biyopsi alınmalıdır. Bu kadınlarda kanama hiperplaziler ve malignitenin ilk bulgusu olabilir. 35 yaşından küçük kadınlarda ise obesite, polikistik over hastalığı, ailede jinekolojik kanser öyküsü olanlarda biyopsi alınması yararlıdır. Endometrial biyopsi günümüzde pipelle kanülleriyle yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu şekilde yapılan biyopsilerin histerektomi materyali ile uyumunun %95-98 olduğunu göstermiştir. Pipelle, kolay, hasta için daha az acı veren bir yöntem olduğundan dilatasyon-küretaja tercih edilir.

Uterus görüntülemesi anovulatuar kanamayı anatomik sebeplerden ayırmada yardımcı olur, myomlar ve endometrial polipler anatomik sebepler içinde en sık karşılaşılanlarıdır. Standart transvajinal ultrasonografi değerlendirmesi uterin fibroidlerin boyut ve yerleşimi hakkında yeterli bilgi sağlar, böylece anormal kanama sebebi açıklanabilir veya diğer sebeplere bağlı kanamanın neden arttığı anlaşılabilir (52).

Endometrial kalınlık 5 mm altında olduğunda endometrial biyopsinin gereksiz olduğu düşünülmektedir, biyopsi klinik öyküde uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti varsa endometrial kalınlık normal (5-12 mm) olsa bile gerekir, ancak endometrial kalınlığın 12 mm üzerinde olduğunda klinik hastalık riski düşük olsa dahi biyopsi yapılmalıdır.

Sonohisterografi, transvajinal ultrasonografi sırasında çok çeşitli kataterler ile kaviteye salin verilmesi esasına dayanarak, kavite konturları net olarak görülebilir ve çok küçük intrauterin lezyonlar dahi saptanabilmektedir; sonohisterografinin sensitivite ve spesifitesi standart transvajinal ultrasonografiden daha yüksektir ve histeroskopiye neredeyse eşdeğerdir (53,54).

Semptomatik intrauterin hastalığın tanı ve tedavisinde altın standart yaklaşım histeroskopidir, fakat aynı zamanda en invaziv olan yöntemdir. Ofis ve ameliyathane koşullarında yapılabilir. Eş zamanlı olarak biyopsi almak veya polip, submüköz myom gibi lezyonları almak, adhezyonları açmak mümkündür. Şüpheli alanlardan biyopsi alınarak biyopsinin tanı değeri artırılır. Ayrıca uterin septum ve uterus anomalileri teşhis edilebilir (55,56,57).

2.12. Tedavi

Tedavi medikal veya cerrahi olabilir. Yaygın olan cerrahi tedavi ise histerektomidir. Anormal uterin kanama nedeniyle hastaneye başvuran hastaların %60 kadarı 5 yıl içinde histerektomi ile tedavi edilmiştir. Her ne kadar histerektomi efektif bir tedavi olsada, önemli postoperatif morbiditeyi de beraberinde getirebilir. Endometrial ablasyon daha az postoperatif morbidite ile seyreden alternatif bir cerrahi tekniktir. Ancak bu seçenek üreme fonksiyonlarının devamını isteyen hastalarda uygun seçenek değildir.

Cerrahi tedavi istemeyen, ailelerini tamamlamamış kadınlarda medikal tedavi tek seçenektir. Birçok farklı medikal tedavi seçeneği mevcut olup, hepsinin başarı değerleri birbirinden farklıdır. İdeal olanı ucuz, en az yan etki ile başarılı, uzun dönem kullanımda

hasta tarafından devam edilebilir özellikte olmalıdır. Günümüzde ideale yakın medikal rejimler olsada, hastaların çoğu cerrahiyi çözüm olarak görmektedir. En basit rejim mens süresince uygulanandır. Hem normal menstürasyonda hem de menorajide menstrüel kan kaybının %90'ı ilk 3 gün boyunca olur (58,59). Tedaviyi bu günlerle sınırlı tutmak hem kullanılan ilaç miktarını azaltır, hem de yan etkileri minimumda tutar. Sadece gereğinde kullanılacak şekildeki bu tedavi seçeneği hastaya kendi tedavisinde bir kontrole izin verir. Bu tanıma uyan sadece 3 tedavi rejimi olup bunlar; prostaglandin sentetaz inhibitörleri, traneksamik asit ve etamsilattır (60).

Endometrium, siklusun herhangi bir döneminde kanayabilir. Bu nedenle, AUK tek endometrial form göstermediğinden, farklı hastalar farklı tedavilere cevap verirler. AUK tedavisinde hastanın yaşı, kanamanın şiddeti ve kanamanın ovulatuar olup olmaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Yine hastanın kilosu, hematokrit düzeyi, kanama süresi gibi faktörler de göz önüne alınarak tedavi seçimi ve süresi düzenlenir.

Ovulatuar tipteki kanamalar, korpus luteum yetmezliği gibi nedenlerle oluşan leke şeklinde önemsiz kanamalar genellikle tedavi gerektirmez. Ancak hastayı rahatsız edecek boyutlarda ise tedavi gerekebilir.

Buna karşılık, AUK klinikte bazen uzun bir dönemde az az kronik bir şekilde oluşurken, bazende hastayı anemiye hatta hemorajik şoka sokacak kadar şiddetli bir kanama ile karşımıza çıkar. Bu nedenle AUK tedavisinde akut kanamayı durdurmak ve kanamanın tekrarını engellemek esas hedeflerdir. AUK tedavisinde medikal ve cerrahi olmak üzere iki yaklaşım vardır:

1) Medikal:

- Hormonal
  - Progestinler
  - Kombine Oral Kontraseptifler
  - Levonorgestrel Salan Rahim Içi Araç (LNGRIA)
  - Danazol
  - GNRH Analogları
  - Gestrinon
- Non-Hormonal
  - Nonsteroid Antiinflamatuarlar
  - Antifibrinolitikler (Traneksamik Asit)

2) Cerrahi:

- Histerektomi
- Endometrial Ablasyon
- Full Küretaj

2.5.1. Medikal Tedavi

2.5.1.1. Hormonal

Siklik Progestinler:

Progestinler güçlü antiöstrojenlerdir. 17b-hidroksisteroid dehidrogenaz ve sülfotransferaz enzim aktivitesini uyarırlar, bu enzimler birlikte östradiol östron sülfata (hızlı bir şekilde vücuttan atılır) dönüşümünde fonksiyon görürler (61). Ayrıca östrojen aktivitesini kendi reseptörlerini indüklemesini inhibe ederek antagonize ederler ve östrojen aracılı onkogenlerin transkripsiyonunu da baskılarlar (62). Hepsi birlikte bu etkiler progestinlerin endometrium üzerindeki antimitotik ve büyümeyi sınırlayıcı etkilerini açıklar.

Progestinler günümüzde hala AUK tedavisinde en çok reçete edilen ilaçlardır. Progestinlerin siklusun 15-26'ncı günleri arasında, geç luteal fazda, kullanımının çoğunlukla anovulatuar olan AUK'ta düzenli, koordine endometrial dökülme sağlayacağı fikrine dayanmaktadır (63). Ancak azımsanmayacak oranda kadında düzenli, aşırı menstrüel kanama ovulasyonla birlikte olup bu hastalarda luteal fazda progesteron kullanımı tartışmalıdır (64). İlk ve en sık kullanılanı ise norethisterondur. İki tedavi protokolü vardır; kısa ve uzun. Kısa süreli kullanımda siklusun 16-25.günleri arası 5-10 mg norethisterone günde 3 defa şeklinde, uzun süreli kullanımda ise siklusun 5-25.günleri arası 5-10 mg günde 3 defa şeklindedir. Çalışmalar kısa süreli protokolün etkinliğinin düşük olduğunu göstermiş, bu nedenle uzun süreli protokol tercih edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda ortalama %36-50 oranında kanamayı azalttığı gösterilmiştir (65).

Toplamda 252 menorajisi olan hastanın değerlendirildiği 6 küçük randomize kontrollü çalışmada luteal faz oral progestin tedavisinin etkinliği danazol (3 çalışma) (66,67,68), mefenamik asit (1 çalışma) (69), traneksamik asit(1 çalışma) (70) ve danazol, mefenamik asit ve progesteron-salan intrauterin sistemle (1 çalışma) (71) karşılaştırılmıştır. Objektif olarak değerlendirilen menstrüel kan kaybına etkisi luteal faz progestinlerle en az etkili bulunmuştur.

Yan etkiler progestin tipi, dozu ve uygulama süresiyle ilişkili olup premenstruel sendrom benzeri durum; şişkinlik, ödem, göğüslerde hassasiyet, kilo artışı, bulantı, başağrısı, uykusuzluk, depresif ruh hali, akne, hirsutismus, kolesterolde yükselme ve nadiren anaflaksidir. Uzun dönem kullanımda irregüler kanama ve lekelenme yaptığı görülmüştür (72).

Luteal faz norethisteron yan etki sıklığı açısından mefenamik asit ve traneksamik asitle karşılaştırıldığında yan etki sıklıkları benzer bulunmuştur (66,68). Traneksamik asit kullanımı ile daha iyi hayat kalite ölçümleri tespit edilmiştir (70).

Oral norethisteron 5-26.günler arası rejim uygulanan hastalarda levanorgestrel içeren rahim içi sistem kullanan hastalara göre daha az ara kanama, göğüslerde dolgunluk izlensede hastaların çoğunun levonergestrel içeren rahim içi sistemi kabullendiği görülmüştür (72).

Uzun Etkili Progestinler:

Uzun etkili progestagen enjeksiyon/implantlar yaklaşık 100 ülkede kontrasepsiyon amaçlı kullanılmaktadır. İntramüsküler 150mg depo medroksiprogesteron asetat (MPA) her 12 haftada bir olmak üzere en yaygın kullanılan şeklidir. Uygulamadan sonraki ilk bir-iki ayda düzensiz kanamalara yol açabilir. %1-2 hastada ağır kanamalar izlensede genelde

azalmış menstrüel kanama veya amenore kullanım süresince izlenir. Uygulama sonrası ilk 1 yılda hastaların %50'sinden fazlasında, 2 yılda %66'da amenore rapor edilmiştir. Ek olarak depo MPA'nın dismenoreyi azalttığı ve premenstrüel disforik bozukluk semptomlarını iyileştirdiği belirtilmiştir (73,74,75).

Randomize kontrollü çalışmalardaki yetersizliğe rağmen, 'Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists' anormal uterin kanaması olup kontrasepsiyon isteyen hastalarda uzun etkili progestagenleri ilk seçenek olarak önermişlerdir. Depo MPA 1984 yılından bugüne İngiltere'de mevcut olsada, kadınların %1'inden azı kontrasepsiyon amaçlı tercih etmişler ve ilk 1 yılda %20-50'si kullanımı bırakmıştır (73,76). Mentrüel düzensizlik, kilo artışı, göğüslerde dolgunluk ve depresyon en sık ilacı bırakma nedenleridir. Menstrüel düzensizlik, ilk 1 yılda ilacı bırakan hastaların ¼'ünde izlenir (77). Hastaların %70'inde ilk yıl içinde 2 kg'a kadar kilo artışı izlenmiş olup, bu artış su tutulumundan çok yağ depolanmasına bağlanmıştır. Genç kadınlarda vajinal kuruluk ve azalmış libido sık rapor edilmiştir.

Yine 5 yıldan uzun depo MPA kullananlarda kemik mineral dansitesinde azalma ve lipid profilindeki bozukluklar izlenebilir (78). Uzun etkili progestagen salınımlı implantlar menoraji üzerine aynı yan etkilerle depo MPA ile benzer etkiler gösterir (79).

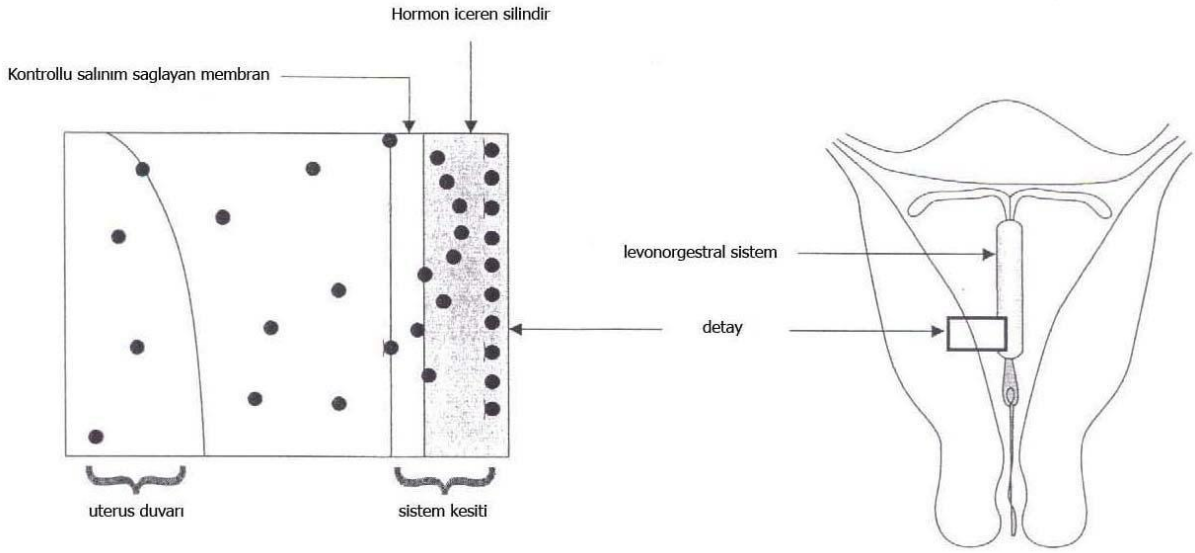
Progestin Salgılayan Intrauterin Sistemler:

Pazardaki ilk progestin salgılayan rahim içi sistem, günde 65 mikrogram Progesteron salınım hızıyla 38mg progesteron içeren bir ilaç olan Progestasert olmuştur. Progestasert®, 1976'da A.B.D İlaç ve Gıda Dairesi'nin (FDA) onayını aldı. Progestasert'in pazarlanması 2001 yılında bitmiştir ve artık kullanılmamaktadır. Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-RIA) Mirena® 1990'da üretildiği ülke Finlandiya'da ve 2000'de Amerika'da FDA tarafından onaylandı. Leiras OY (Turku, Finlandiya) tarafından üretilmekte ve 88 ülkede kontraseptif kullanımı için ve bazı ülkelerde de menoraji tedavisinde, progestin komponenti olarak da postmenopozal hormon replasman tedavisinde kullanılmaktadır (80).

LNG-RIA son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biridir. Başlangıçta sadece kontrasepsiyon için önerilmesine rağmen çeşitli klinik durumlarda geniş ve başarılı kullanım alanı bulmuştur. LNG-RIA güvenli, etkili, uzun süreli bir kontraseptif araçtır. Ek olarak normal periyodlu ve menorajili kadınlarda menstrüel kan kaybı miktarını azaltır. Adenomyozis ve endometriyozis gibi benign jinekolojik hastalıkların tedavisinde ve kombine hormon replasman tedavisinde progestin komponenti olarak kullanılabilir. Kontraseptif amaçla kullanılan birçok hormonal yöntemin etki yolu ovulasyon inhibisyonudur. Preparatlardaki aktif maddeler, steroidler veya diğer hormonlar organizmadaki hedef dokulara sistemik dolaşım yoluyla ulaşırlar. Bu yüzden oral kontraseptiflerde, genellikle sabit ovulasyon baskılanmasına dayanan aylık enjeksiyonlar ve implantlarda steroidler hedef dokulara etkili olabilecek miktarlarda verilmelidir.

Steroidal yan etkiler, vücuttaki her yerde görülebilir. Bu etkilerin bazıları istenmemekte ve kullanıcılara problem yaratmaktadır. Bu problemlerin çoğu zararsızdır, fakat halen yöntem kullanımının terk edilmesine yol açabilmektedir. LNG-RIA geliştirildiğinde ovulasyonu inhibe edebilecek düzeydeki levonorgestrel miktarının kontraseptif etkinlik için gerekli

olmadığı gözlenmiştir. Çok düşük bir dozla bu mümkündür, çünkü steroid doğrudan hedef dokulara, endometriyum ve servikal kanal mukozasına salınır. Sistemik dolaşıma karışan küçük miktarlar, over fonksiyonunu etkilememeli ve minimum steroidal yan etkilere neden olmalıdır. Uterus boşluğuna salınan günlük düşük doz, sadece endometriyumda yüksek ve sabit levonorgestrel konsantrasyonlarına yol açar. Bu dokulardaki sabit konsantrasyonlar sistemik etkili yöntemlerle elde edilenden çok daha yüksektir.



Şekil 3: LNG-RIA Etki Mekanizması

Bununla birlikte, endometriyum üzerindeki bu güçlü lokal etkinin kullanıcılar için bir çok sağlık yararı sağlaması beklenmiyordu. Etkisi (örn. Endometriyum supresyonu) 5 yıl boyunca korunmaktadır (80,81,82). LNG-RIA'nın etki mekanizması Şekil 3'te gösterilmiştir.

Araç

LNG-RIA, dikey bir sap etrafında steroid rezervuarlı basit bir plastik T şeklinde baryum sülfat içeren bir araçtır. Bu rezervuar, polidimetilsiloksan elastomerle karıştırılan 52 mg levonorgestrelden yapılan bir koldan oluşmaktadır. Bu kol dikey sapı çevreler ve 24 saatte 20 mikrogram uterus içi salınımı düzenleyen bir zarla örtülüdür. Salınım hızı 5 yılda yavaşça yaklaşık 15 mikrogram ve 7 yılda yaklaşık 12 mikrogram'a düşer.

Klinik Kullanım

Kontrasepsiyon: LNG-RIA'nın kontraseptif etkinliği yüksektir. LNG-RIA'nın kontraseptif etkisinde tek bir mekanizma sorumlu değildir. Ovulasyon inhibisyonunun önemli olmadığı düşünülmektedir. Etki mekanizması olarak implantasyonun önlenmesi ektopik gebelik görülmemesini açıklamamaktadır, çünkü bu olsaydı 12.000 kadın yılında yaklaşık 36-60 ektopik gebelik gözlenmeliydi. Bu nedenle kontraseptif etki, fertilizasyonun engellenmesi şeklindedir. Levonorgestrelin uterus içi salınımı hedef dokularda, endometriyum ve servikal kanal mukozasında güçlü bir lokal etkiye sahiptir. Endometriyumda, baskılanma ve antiproliferatif etki görülür ve servikal mukus kalınlaşır, geçirgenliğini kaybeder. Proliferatif ve sekretuar endometriyum oldukça aktif bileşikler üretir (ör: prostaglandinler, östrojen ve

östrojen/progesteron kaynaklı büyüme faktörleri ve diğer biyoaktif peptidler). Endometriyum baskılandığında bu bileşiklerin üretimi durur.

Anormal Uterin Kanama: LNG-RIA anormal uterin kanama tedavisinde etkin olarak kullanılır. Anderson ve Rybo, menstrüel kan kaybının LNG-RIA uygulanmasından 3 ay sonra %86 ve 1 yıl sonra %97 oranında azaldığını kanıtladılar (83). Uygulama sonrası ilk 3 aylık dönemde, endometriyum laktasyonel amenoredekine benzer ince, inaktif epitele dönüşür fakat stromada yoğun bir desidualizasyon vardır. Endometriyal kalınlık, luteal fazda ilk üç ayda 11 mm'den 4.5 mm'ye düşer ve bu sınırda kalır. Endometriyum supresyonu, uygulama sonrası sikluslarda menstrüel kanama miktarı ve kanama günlerinde %75'ten daha fazla bir azalmaya neden olmaktadır.

Birkaç yıldır amenoreik olan kadınlarda dahi aracın çıkartılmasından sonra bir ay içinde normal menstrüasyona dönülür. Kadına bilgi verilerek kanama olmamasının sağlık yararları olduğu ve yaşam kalitesini artırdığı anlatılırsa, amenore nedenli çıkartmalar gereksiz olacaktır. Kadınlara LNG-RIA'nın kontraseptif etkisinin tamamen geri dönüşlü olduğu ve fertilitenin sistem çıkartıldıktan sonra hemen geri döneceği öğretilmelidir.

Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Östrojen replasman tedavisi kullanan kadınları endometriyal hiperplazi ve neoplaziye karşı korumak amacıyla progestinlerin kullanılması gereklidir (84). HRT'de progestinlerin rahim içine uygulanması 10 yıllık bir zaman periyodunca araştırılmıştır. Varila ve ark. östrojen replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda intrauterin levonorgestrel uygulamasının kullanımın 6.ayında endometrial hiperplaziye karşı tam koruma sağladığını ve endometrium supresyonunun 5 yıla kadar sürdüğünü bildirmişlerdir (85).

Tamoksifen Tedavisi: Otörler LNG-RIA'nın tamoksifenin endometriyum üzerindeki etkilerine karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte bu endikasyonda rutin kullanımı için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endometriyozis: Semptomatik endometriyozisin tedavisinde LNG-RIA'nın etkili olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. Amenore ve hipomenoreye yol açarak menstrüel ağrıyı azaltmaktadır (86).

Adenomiyozis: Endometriyal dokunun miyometriyumda bulunması ile karakterizedir. Prospektif bir çalışmada LNG-RIA'nın bu durumun tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. 1 yıllık takip sonucunda kadınların %92'de semptomatik düzelme görülmüştür. Semptomlardaki düzelme hemoglobin ve ferritin konsantrasyonlarında belirgin artışlarla birliktedir (87). Son yıllardaki bir vaka raporunda büyük adenomiyozisli uterusta LNG-RIA kullanımıyla uterus boyutlarında belirgin azalma bildirilmiştir (88).

Uterin Myomlar: Uterin myomlarla ilgili en sık semptomlar pelvik ağrı ve menorajidir. Myomu olan kadınların %40'da menstrüel kan kaybı 200ml'den fazladır. Bunların sadece %10'da mestrüel kan kaybı 80-100ml arasındadır. Uzun süreli çalışmalar göstermiştirki hem LNG-RIA hem de diğer sentetik progestinler (Ör: depo MPA) menstrüel kan kaybını azalması gibi yararlı etkiler sağlayabilirler (89,90). LNG-RIA'nın küçük serilerde ve birkaç vaka raporunda myom boyutlarında küçülme sağladığı bildirilmiştir (91). Myomlar tarafından uterin kavitenin distorsiyone olması LNG-RIA'nın pozisyonunu ve bu nedenle etkinliğini

değiştirebilir. Uterin myomlar özellikle uterin kaviteyi distorsiyone ettiklerinde LNG-RIA kullanımı için göreceli kontrendikasyon oluşturabilirler.

Kombine Oral Kontraseptifler:

Kombine oral kontraseptifler, menstrüel kanama miktarını azaltıcı etkiye sahiptir ancak menoraji tedavisinde kullanımı sık değildir. Kontrasepsiyon için kullanan kadınlarda kanamayı azalttığının görülmesi üzerine menoraji tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (92). Siklik alındığında ovulasyonu inhibe eder ve inaktif endometriuma neden olurlar. Eksojen hormonların etkisinde kalan endometrium ovulasyon olmayınca daha az prolifere olur ve böylece adet kanaması azalır. Bunun yanında endometrial prostaglandin azalması ve endometrial fibrinoliz üzerine de etkilidir. Menoraji tedavisinde kullanılanlar genelde yüksek doz östradiol içeren preparatlardır (50µg etinil estradiol, 0,15 mg mestranol) (93).

30 µg etinil estradiol içeren kombine oral kontraseptifin etkinliğini değerlendiren bir çalışma tedavi öncesine göre menstrüel kan kaybında %43 azalma izlenmiş olup mefenamik asit, düşük doz danazol ve naproksen grubuyla fark izlenmemiştir (94).

Tedavinin etkinliğinin açık olmasına rağmen, menorajisi olan ileri yaş kadınlardaki tromboemboli korkusu tedavideki popülarite kaybının ana nedenidir. Sigara ve daha önceki tromboemboli öyküsü yokluğunda, sadece ileri yaş tek başına kombine oral kontraseptif kullanımı için kesin kontrendikasyon değildir (95). Menstruel kanamayı ortalama %45-85 oranında azaltır. Ayrıca dismenore ve premenstruel semptomları da geriletir, bu nedenle hasta memnuniyeti de yüksektir.

Menorajisi olan ve kontrasepsiyon da isteyen hastalarda birinci şeçenek olabilir. Yan etkileri; kusma, başağrısı, göğüslerde hassasiyet, lekelenme, kilo artışı, ödem, libido azalması, depresyon, deri reaksiyonları, kontakt lens kullananlarda rahatsızlık, fotosensitivite ve kloasmadır. Daha ciddi olanlar ise; tromboz, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hatta hepatik tümör olabilir. Yan etki sıklığı %30-40'dır (96).

Danazol:

17a-etiniltestosteron'un isoksazol türevidir. Midsiklustaki folikül stimülan hormon ve luteinize hormon artışını süprese eder ve premenapozal kadınların basal gonadotropin seviyelerini değiştirmeden ovulasyonu inhibe eder (97). Danazol ayrıca corpus luteumda steroidogenezi inhibe ederek hipoöstrojenik ve hiperandrojenik çevre oluşturarak endometrial supresyona neden olur (98).

Randomize kontrollü çalışmalar göstermiştirki, AUK 50-400 mg/gün arasında değişen dozlardaki kullanımla menstrüel kan kaybında %22-99 arasında etkin azalma izlenmiştir. Menstrüel kan kaybındaki azalma uygulanan doz ve süreye bağlı olup, uygulamanın 2. ve 3. siklusunda ilk siklusa göre daha etkindir. Günlük 200 mglık uygulama etkinlik, yan etki ve siklus kontrolü açısından en çok kabul gören uygulamadır. Düşük dozlar düzensiz kanamalar ve etkinliğinin azalmasıyla ilişkiliyken, yüksek dozlar (400mg/gün) amenore ve tolere edilmez yan etkilerle ilişkilidir (65,66,71,99).

Yan etkiler yarattığı hipoöstrojenik çevre ve androjenik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bunlar 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, kolesterol artışı, insülin resistansı ve yüksek dozlarda klitoral hipertrofidir. Bu ciddi yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanıma uygun değildir. Ancak tedaviye yanıt alınamayan vakalarda kısa süre için kullanılabilir.

Gonadotropin-Releasing Hormon Analogları:

GnRH analogları hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanan kompetetif agonistlerdir. Anologların uzun dönemde etkisi hipogonadotropik durum oluşturacak şekilde GnRH salgılayan hücrelerde desensitizasyondur. Kaçınılmaz sonuç endometrial atrofi ve amenoreye yol açacak şiddetli hipoöstrojenizmdir.

İntranasal Buserelin etkinliğinin değerlendirildiği Shaw ve Fraser'ın çalışmasında 3 aylık tedavi sonrasında menstrüel kan kaybında anlamlı azalma olduğu gösterilmiş ancak tedavinin sonlandırılmasından sonraki kan kaybı tedavi öncesindeki düzeydedir (100). Shaw ve Dukitt'in 6 hastadaki çalışmasında 3 ay boyunca 4 haftada bir subcutan Goserelin 3.6 mg uygulanmış, ikinci siklusla birlikte 5 hasta amenoreik ve son hastada 2 ml menstrüel kan kaybı izlenmiştir. Ancak tedavi kesildikten 7-10 hafta sonra, kayıp tekrar tedavi öncesi değerlere ulaşmıştır (101). Yan etkileri; hipoöstrojenemiye bağlı vaginal kuruluk, disparoni, libido azalması ve kemik dansitesinde azalmadır (6 ay kullanım sonunda %5). Bu yan etkiler ilaçla birlikte östrojen, progesteron veya tibolon verilerek azaltılabilir.

GnRH analogları menstüel kan kaybını azaltmadaki etkileri danazol ve gestrinona benzerdir. Ancak yan etkiler ve pahalı olması nedeniyle cerrahiyi veya doğal menapozu bekleyen hastalar dışında birinci seçenek olmamalıdır.

Gestrinon:

Gestrinon sentetik 19 nortestosteron derivesi olup anormal uterin kanamalardaki etkisi Danazol'le aynıdır. Gonadotropin sekresyonunun baskılayarak ovulasyonu inhibe eder. Amenore ve endometrial atrofi oluşturur.

Anormal uterin kanamadaki etkinliği değerlendiren tek-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 19 hastaya haftada 2 kez 2,5 mg 5 siklus boyunca kullandırılmış ve hastaların %79'unda kan kaybında belirgin azalma izlenmişken plasebo grubunda menstrüel kan kaybına etki sağlamamıştır (102). İngiltere'de yalnızca endometriosis tedavisi için lisans almıştır. Yan etkileri danazol'e benzer olup akne, sıvı retansiyonu, hirsutismus, ses kalınlaşması, libido azalması ve göğüslerde küçülmedir. Danazol ile birlikte hiçbir zaman AUK tedavisinde ilk seçenek değildir.

2.5.1.2. Non-Hormonal

Nonsteroid Antiinflamatuarlar (NSAIDs):

NSAIDs son 2 dekattır yaygın olarak anormal uterin kanama tedavisinde kullanılmaktadır. NSAIDs araşidonik asitin endoperoksidazlara (prostaglandinler ve lökotrienler) dönüşümünden sorumlu siklooksijenaz (COX) enzim sistemini inhibe ederler. Bazı NSAIDs (mefenamik asit, meklofenamik asit) vazodilatatör prostaglandin E2 reseptörlerine bağlanarak etki gösterdiğine inanılıyor (103).

Mefenamik asit, naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, meklofenamik asit, diklofenak, indometazin ve aspirin (asetilsalisilik asit) anormal uterin kanama tedavisinde kullanılan nonsteroid antiinflamatuarlardır. Mefenamik asit aralarındanen sık reçete edilen preparattır. Bireysel yanıtlardaki idiosenkrotik varyasyonlara rağmen, klinik etkinlik açısından NSAIDs arasında farklılık olmadığı varsayılmaktadır. NSAIDs'ın anormal uterin kanaması olan hastaların %75'inde menstrüel kan kaybını %20-50 azalttığı gösterilmiştir (104). Bu yanıt tedavi öncesi kayıpla orantılı olarak %80'lere kadar çıkabilir. Mefenamik asitle tedavi adenomiyozis, rahim içi araç ve koagülapatilerle ilişkili menorajilerde efektiftir (94,105). NSAIDs ile etamsilat, oral luteal faz progesteron ve oral kontraseptiflerle etkinliğini karşılaştıran küçük çalışmalarda menstrüel kan kaybını azaltmada anlamlı olarak farklılık izlenmemiştir (69,71).

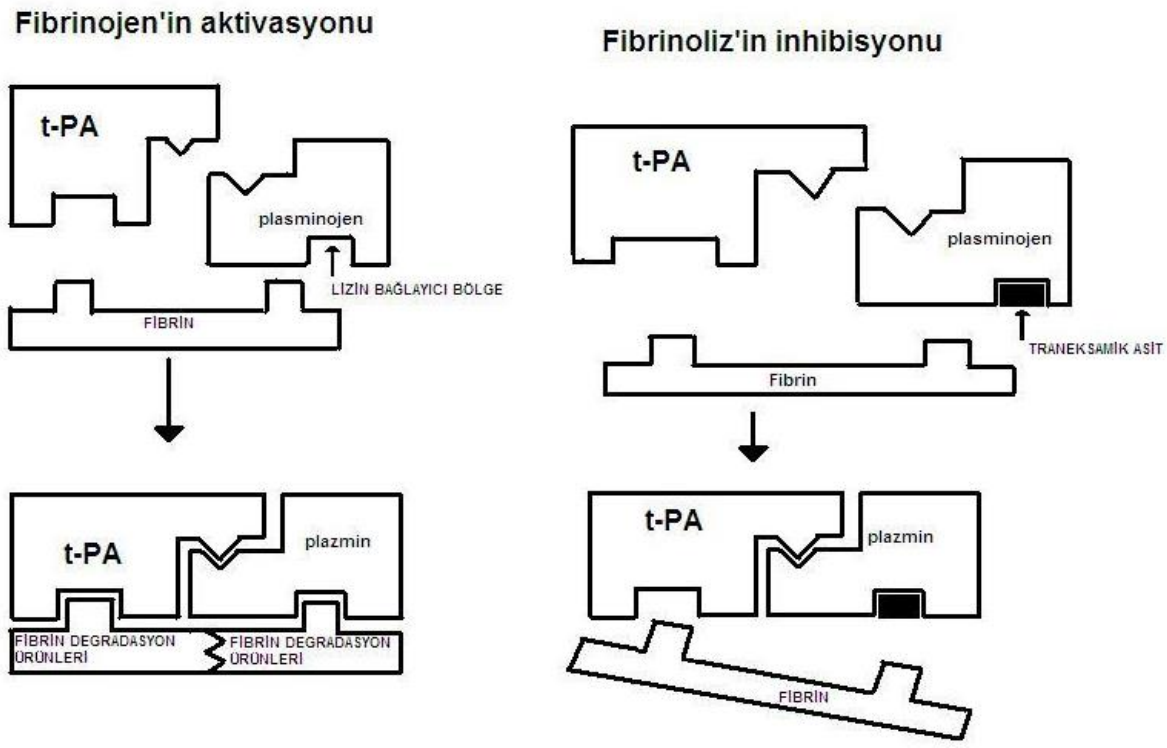
NSAIDs hem hasta uyumu hemde yan etkileri en aza indirgemek için sadece menstrüel faz boyunca kullanılmalıdır. Aneljezik özellikleri eşzamanlı dismenore ve menstrüel migrende de etkindir.

NSAIDs yan etkilerinin sıklık ve şiddeti, doz ve ilaç tipine göre farklılık gösterir. Abdominal huzursuzluk, bulantı, diare, gastrointestinal kanama ve ülserasyonlar izlenebilir. Yine başağrısı, başdönmesi, döküntüler, hipersensitivite reaksiyonları ve nadiren hemolitik anemi ve trombositopeni gibi hematolojik problemler rapor edilmiştir. Menoraji için tedavi edilen hastalarda %10-59 oranında yan etkiler izlenir. Ciddi yan etki insidansı açısından mefenamik asit ve naproksen arasında anlamlı fark olmasada, gastrointestinal yan etkiler mefenamik asitte daha azdır (106).

Traneksamik Asit:

Traneksamik asit (*Transamin®, Cycklokapron®, Exacyl®, Cyclo-f®*) antifibrinolitik etkinliğini plazminojen üzerindeki lizin bağlayan bölgeleri reversibl bloke ederek fibrin degradasyonunu önleyen sentetik lizin türevidir.

Damar hasarı olan bölgede, koagülasyon yolağının ürettiği trombin, fibrin monomerleri oluşturmak üzere plazmada çözünür fibrinojenden küçük peptitleri ayırır. Bu non-kovolen bağlarla tutunan fibrin monomerleri form çözünmez fibrinlere polimerize olurlar (Şekil-4). Trombin tarafından aktive edilen faktör 13 fibrin molekülleri arasında kovalen bağlar oluşumunu katalize ederek pıhtı formasyonunu oluşturur. Bu çözünmeyen fibrin agregatları, trombosit agregatlarıyla hasarlı damar lümenini tıkayarak kanamayı önler (107). Fibrin depolanması fibrinolitik sistemide aktive ederek hasarlı damarda açık lümen olacak şekilde yapılanmasına yardım eder (108).



Şekil 4: Traneksamik Asit Etki Mekanizması

Jinekolojik Endikasyon

Anormal Uterin Kanama: Oral traneksamik asit (2-4,5 gr/gün kanama kesilene kadar yaklaşık 4-7 gün boyunca) ile 2-3 siklustan fazla kullanım sonrasında menstüel kan kaybında %34-59 arasındaki azalma sağlamaktadır. Bunu menstrüel siklus düzenini bozmadan yapmaktadır (70,72,109,110,111,112,113).

Rahim İçi Araçla İlişkili Kanamalar: Oral traneksamik asit (4,5 gr/gün 5 gün boyunca) RIA ile ilişkili kanamalardaki etkinliğinin diklofenak sodyum ve plasebo ile karşılaştırıldığında, menstrüel kanamada traneksamik asitle %56 azalma varken, diklofenak sodyumla %24, plasebo ile %19 azalma izlenmiştir.

2.5.2. Cerrahi Tedavi

2.5.2.1. Histerektomi

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 600.000 histerektomi yapılmakta olup reprodüktif dönem kadınlarında uygulanan 2. en sık cerrahi prosedürdür (114). Histerektomilerin %6-10'u disfonksiyonel uterin kanama ön tanısıyla yapılmaktadır. Histerektomi menorajinin yüksek hasta memnuniyetiyle birlikte AUK için kesin tedavi seçeneği olsada, vajinal histerektomi için %24 abdominal histerektomi için %43 oranında perioperatif morbidite ile ilişkilidir. Morbidite postoperatif ateş ve enfeksiyonları, transfüzyon gerektiren kanamaları, gastrointestinal ve üriner sistem hasarları, kardiopulmoner olaylar ve anestezi komplikasyonlarını içermektedir. Obstetrik ve jinekolojik kanselere bağlı histerektomiler dışındaki histerektomiler için mortalite 10000'de 6-10 oranındadır (115).

2.5.2.2. Endometrial Ablasyon

Endometrial ablasyon organik nedene bağlı olmayan anormal uterin kanama tedavisinde popülaritesi artan özellikle tıbbi tedaviler istenmediğinde, başarısız olduğunda veya tolere edilmediğinde uygulanan diğer bir tedavidir. Endometrial ablasyon için bir çok yöntem geliştirilmiştir ve daha birçoğuda araştırma aşamasındadır. Tanımlanan ilk yöntem histeroskopik Nd:YAG (Neodyimium: Yittrium-Aliminium-Garnet) lazer fotovaporizasyonudur, günümüzden 20 yıl önce tanımlanmıştır (116). Bunun ardından maliyeti daha düşük elektrocerrahi aletlerinin kullanıldığı teknikler geliştirilmiştir (rezektoskopik halka, "roller ball" gibi) (117). Randomize kontrollü birçok çalışmada histeroskopik elektrocerrahi endometrial ablasyon ağır menstrüel kanamanın bir cerrahi tedavi olarak histerektomi ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak histerektomide iyileşme zamanı ve operasyon süresi daha uzundur, komplikasyon riski ve maaliyeti fazladır, fakat kalıcı bir çözüm sağlamaktadır, ayrıca ablasyon sonrası birçok kadında meydana gelen tekrar tedavi ihtiyacı maaliyet farkını zaman için azaltmaktadır. Memnuniyet her iki prosedürde de yüksektir (118).

Diğer bazı yöntemlerde ise mikrodalga, lazer ve kriyocerrahi teknolojiler kullanılmaktadır. Geleneksel histeroskopik yöntemlerle karşılaştırıldığında ablasyon için yeni ve kör tekniklerin yapılmasının daha kolay olduğu, daha az zaman aldığı, büyük olasılıkla sadece lokal anestezi gerektirdiği ve benzer sonuçların elde edildiği, fakat cihaz problemlerinin daha sık olduğu görülmüştür.

Menorajisi olan kadınlar arasında endometrial ablasyon işlemi uygulananlar %80-90 oranında kanamada azalma, %20-50 oranında amenore gelişimi, %70-80 daha az menstrüel ağrı bildirmişlerdir. Hastaların %75-90'ı tedavi sonucundan memnun olmuştur ve ablasyondan sonraki 5 yıl içerisinde olguların %80'ine ek cerrahi gerekmemiştir (119). Endometrial ablasyonda risklerin, komplikasyonların daha az ve iyileşme daha hızlı olmasına rağmen histerektomi ile tedavi edilen hastaların sonuçtan memnun olmaya eğilimleri daha fazladır (120).

3. PLATELET RICH PLASMA (PRP)

PRP konusuna girmeden önce plateletler (trombositler) ve yara iyileşme süreci hakkında kısa bazı bilgilerden bahsetmek gereklidir.

3.1 Trombosit Granülleri Ve Görevleri

PRP kullanımındaki asıl amaç, trombositlerin alfa granüllerindeki zengin içeriklerinin ortama tedavi amaçlı salınımının sağlanmasıdır. Bundan dolayı, trombosit granülleri ve işlevleri hakkında biraz daha ayrıntılı bilgi edinmemizde yarar vardır. Trombositler ışık mikroskobu ile gözlemlenebilirlerse de, yapısal özelliklerinin ortaya konulabilmesi için elektron mikroskobu gereklidir. İlk olarak 1966 yılında dens granüller tanımlanmıştır. Bundan yaklaşık bir yıl sonra ise alfa granüller'in varlığı gösterilmiştir (121). Ne var ki, alfa granüllerle lizozomlar arasındaki net fark, sitokimyadaki gelişmelerle, ancak 1980 yılından sonra ortaya konulabilmiştir (122). Trombositlerde bulunan alfa ve dens granüller ve bu granüllerin içerikleri, trombositlerin temel fonksiyonları yanında, bugün yeni tanımlanmış

inflamasyon, anjiyogenez, ateroskleroz ve yara iyileşmesi gibi farklı süreçleri gerçekleştirebilmek açısından çok önemlidir. 2007'de alfa granüllerle yapılan bir çalışmada, 200'den fazla protein tanımlanmıştır (123). Dens granüllerle yapılan çalışmada ise, 40'tan fazla proteinin varlığı ortaya konulmuş ve bunların glikolizde önemli proteinler ve regülasyonda rol alan elemanlar olduğu gösterilmiştir (124). Koagülasyon, inflamasyon, remodeling gibi kimi süreçler, trombositleri aktive ederek protein sentezinin miktarını ve niteliğini değiştirmektedir.

Trombosit sitoplazmasında gözlenen farklı granüller ve bunların sekretuvar (salınım) görevleri aşağıda özetlenmiştir:

• *Alfa granüller*: Sadece trombositlere özgün ve en yüksek sayıda bulunan granül formudur. Granüllerin çapı 200–500 nm civarındadır. Bazen dev granüllere rastlanır, ancak bu uzun süreli in vitro saklama sonucu oluşmaktadır. Alfa granüller, çok sayıda protein içerir. Bunlardan bir kısmı megakaryositlerden miras olarak gelmektedir. Örnek olarak; koagülasyon faktör V, trombospondin, P-selektin, vWF (von Willebrand faktör) sayılabilir. Fibrinojen gibi bazı proteinler ise plazmadan granül içine transfer edilmektedir.

• *Dens granüller*: Alfa granüllerden daha küçüktür ve trombosit içinde daha az sayıdadır. Dens granüllerin içerikleri, adenin nükleotidleri, ATP, ADP, serotonin, pirofosfat, kalsiyum ve magnezyumdur.

• *Lizozomlar:* Alfa granüllerden daha küçük ve genelde trombosit başına 1–3 adet izlenir. Lizozomlar en az 13 asit hidrolaz içerir, bunlardan en önemlileri arasında, katepsin D-E, WAMP-1, LAMP2 ve CD63 sayılabilir.

3.2 Yara İyileşme Süreci

Yara yileşmesi, evrimsel olarak korunmuş, kompleks, multiselüler bir sureçtir ve bir anlamda bariyer restorasyonunu amaçlar. İçerisinde keratinositlerin, fibroblastların, endotel hücrelerinin, makrofajların ve platelet gibi hücrelerin rol alıp, koordineli olarak çalıştığı bir süreçtir. Bu hücrelerin migrasyonu, infiltrasyonu, proliferasyon ve diferansiyasyonu inflamatuar bir yanıt oluşturarak, devamında yeni doku oluşumunu ve yara kapanmasını sağlar. Klasik bir bilgi olarak inflamasyon, proliferasyon ve remodelling safhalarından oluşur. İşte bu kompleks süreç içerisinde bahsettiğimiz birçok büyüme faktörü, sitokin ve kemokinlerin olduğu kompleks sinyal iletişimleri ile düzenlenir ve başarılır (125). Burada görev alan büyüme faktörleri üzerinde çok fazla araştırma yapılmaktadır. Hatta bazı büyüme faktörlerinin klinik olarak uygulaması mevcuttur. Bunun haricinde ve birkaç kozmetik icerikli krem haricinde büyüme faktorlerinin direk kullanımı yoktur. PRP'nin tedavi amaclı kullanılması fikri de plateletlerin iceriğinde işte bu yüksek miktardaki büyüme faktörleri bulunması sebebiyle ortaya çıkmıştır. Çünkü plateletler yara iyileşme sürecinde temel rol oynayan büyüme faktörleri kompleksinin ana kaynağıdır. Plateletten zengin plazma; referans hattının uzerinde platelet iceren otolog kandan elde edilen plazma fraksiyonudur (126). Aynı zamanda platteten zenginleştirilmiş plazma (plazma enriched plazma), plateletten zengin konsantre (platelet-rich consantrate), otolog platelet jel (autologous platelet gel), platelet salıverici (platelet releasate), plazmadan zengin buyume faktorleri (PRGFs) olarak da

tanımlanabilmektedir (127-130). Sonuçta içerdiği büyüme faktörleri sayesinde büyüme faktorü agonisti gibi davranır (130,131).

3.3 PRP Etki Mekanizması

PRP, tam kanın santrifüjü ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek platelet konsantrasyonu içeren hücresel plazma komponentidir. Normalde plazmanın hücresel komponenti; %93 eritrosit, %6 platelet ve %1 lökositten oluşur. PRP'de ise normal tam kana göre 3-5 kat daha yüksek oranda platelet bulunur. Yani; PRP bu oranı platelet lehine tam tersine çevirir ve platelet %93, kırmızı kan %6, lökosit ise %1 olur (132). ELISA ve immunopresipitasyonla ölçüldüğünde içeriğinde 7 kat artmış TGF-β, 30 kat artmış PDGF ve 10 kat artmış EGF görüldüğü çalışmalar mevcuttur (133). PDGF, hem platelet hem de makrofajda bulunur. Mezensimal hücreler için mitojen ve kemoatraktandır. Travma bölgesinde revaskülarizasyona izin verir, kollagen sentezi, kök hücre ve osteoblast mitogenezinde rol alır.

PRP olarak tanımlanabilecek plazma için, genel kabul görmüş net bir platelet konsantrasyonu değeri yoktur. Ancak tam kanda 150 000/µl ile 350 000/µl kadar bulunan plateletlerin sayısının, her bir mikrolitre plazmada 1 000 000/µl üzerinde olduğu zaman iyileşmeyi arttırıcı etkisinden bahseden çalışmalar mevcuttur (128). PRP, sahip olduğu yüksek platelet konsantrasyonu nedeniyle hiperfizyolojik oranda büyüme faktörü içerir.

Tablo-1'de görüldüğü gibi içinde çeşitli büyüme faktörleri içerir. Bu özelliği ile tendon, ligament, kıkırdak ve kas yaralanmalarında iyileşme sürecini hızlandırıcı etkisi hayvan deneylerinde gösterilmiştir (134). Kök hücre, proloterapi, ekstrakorporal şok dalgası (ESWT), sklerozan ajanlar, nitrik oksid gibi rejeneratif tedavilerden biri olan PRP ile amaçlanan vücudun tamir mekanizmalarını harekete geçirmektir. Bu yönüyle geleneksel tedavilerin aksine inflamasyonu "baskılamak" yerine "tetiklemek" temel prensiptir.

Dokuların hücre proliferasyonunda, kollajen sentezinde ve vaskularizasyonda artışa yol açarak PRP'nin tedavi edici etki gösterdiği düşünülmektedir (135). PRP'nin tendonda ve tendon hücresinde gen ekspresyonunu, matriks sentezini ve vaskularizasyonu olumlu etkilediği in vitro ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (136). İnsan tenositi kültüründe PRP'nin hücre proliferasyonu ve total kollajen üretimini stimule ettiği, ayrıca matriks metalloproteinazlarının ve endojen büyüme faktörlerinin ekspresyonunu kısmen arttırdığı bildirilmiştir (137). PRP içinde kültüre edilmiş ata ait fleksor digitorum superfisialis tendonunda, tip I kollajen ve tip III kollajen gen ekspresyonunda artış görülmüştür (138).

Tablo 1: PRP'deki Büyüme Faktörleri ve Hücresel Etkiler

Büyüme faktörü	Kaynak	Fonksiyon
Transforming büyüme faktörü	Platelet,kemik ekstrasellüler matriks, aktiveTH$_1$ hücreleri, makrofaj/monosit ve nötrofil	Endotelyal, fibroblastik ve osteoblastik mitogenezi düzenler, kollajen sentezi ve kollajen sekresyonunu düzenler
Temel fibroblast büyüme faktörü	Platelet, makrofaj, mezenkimal hücreler, kondrosit, osteoblast	Mezenkimal hücrelerin, kondrosit ve osteoblastların mitogenezi
Platelet kökenli büyüme faktörü	Platelet, osteoblast, endotelyal hücreler, makrofaj, monosit, düz kas hücreleri	Mezenkimal hücreler ve osteoblastların mitogenezi, makrofaj ve nötrofil kemotaksisinin stimülasyonu
Epidermal büyüme faktörü	Platelet, makrofaj, monosit	Endotelyal kemotaksis ve anjiogenezizin stimülasyonu, kollajen sentezinin düzenlenmesi
Vasküler endotelyal büyüme faktörü	Platelet, endotelyal hücreler	Anjiogeneziz ve damar permeabilitesinin arttırılması
Bağ dokusu büyüme faktörü	Kemik iliğinden endositoz ile, platelet	Kartilaj rejenerasyonu, fibroziz ve platelet adezyonu

3.4 PRP Hazırlanması

Otolog kan venlerden EDTA'lı tüpe alınmakta ve santrifüj edilerek PRP elde edilmektedir. 30 – 60 ml venöz kan, 18-19 g kelebek iğne ile alınır. 15 dakika boyunca, 3200 rpm hızla santrifüj edilir. Önce PPP (platelet poor plasma) kısmı boşaltılır. PRP alınırken, cihaz 30 sn sallanır. Çeper de asılı plateletler serbestleştirilir. Otolog olarak alınan 30-60 ml venöz kandan 3-6 ml PRP elde edilir. Günlük pratikte ikinci bir santrifüj de önerilebilmektedir.

Santrifüj sonrası kan 3 kısma ayrılır. Alt kısım saf eritrositlerden oluşur, orta kısım buffy coat dediğimiz kısım platelet ve beyaz kan hücrelerinden oluşur ve en üst kısımda da plazma bulunur. Resim 1'de antikoagülanlı kanın santrifüj işlemi sonrası görünümü görülmektedir. Bu formlar PRP üretmede şimdiki metodolojinin temelini oluşturur. Çekilen kanın yaklaşık %10 kadarı PRP olarak elde edilir. Önemli noktalardan bir tanesi de elde etme sürecinde santrifüjde düşük G gücü kullanılmasıdır (139).



Resim 1: Sarı görünümlü plazmanın üst yarısı plateletten fakir kısım, alt yarısı ve buffy coat'un üstüne denk gelen kısım plateletten zengin kısım, orta şerit buffy coat ve altı kırmızı kan hücreleri.

Laboratuar santrifüj kullanarak da PRP elde edilebilir. Fakat bu süreçte iki spin gerekir, birçok transfer işlemi gerekir ve sonuçta sterilitenin korunması zor olabilir. Dahası, bu gibi teknikler içeriğindeki platelet ve onun da içeriğindeki salgısal anahtar protein miktarları açısından güvenilir değildir. Sonuç olarak kompakt ofis sistemleri geliştirilmiştir. Bunlarla ortalama 45-60 ml kandan 6 ml PRP elde edilebilmektedir. Birinci basamakta hastadan kan alınarak santrifüj işlemi yapılır ve bu sayede kırmızı kan hücreleri plazmadan ayrılır, ikinci santrifüj işleminde ise PRP, plateletten fakir plazmadan ayrılır (140). Bu konsantre plazma daha sonra trombin, kalsiyum, batroxobine (141) ile karıştırılır ve jelatinöz bir platelet jel elde edilir. Son aşamada ise hazırlanan PRP ilgili bölgeye enjekte edilir (Şekil-5). Çalışmalar alınan az miktardaki kanın kişinin hemoglobin, hematokrit ve platelet sayısını etkilemediğini göstermiştir (142). Normalde iyi bir PRP'de en az 1 milyon platelet olmalıdır (143,144). Daha yüksek oranda plateletin elde edilmesinin düşünüldüğü gibi daha iyi sonuç vereceği yapılan çalışmalarla destek bulmamıştır (145). Aksine daha yüksek konsantrasyonların yara iyileşmesini negatif yönde etkilediğini gösteren apoptoza yol açtığını gösteren yayınlar da vardır .



Şekil 5: PRP Tedavisindeki Üç Aşamalı Süreç.

Antikoagülanlı durumda 8 saat kadar saklanabilir (146). İşlem sonrası PRP aktive edildikten sonra sekresyon 10-15 dakikada biter. 10. dakikada salınan faktörler en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. İşlem yaparken bu özelliğe dikkat etmek gerekir.

3.5 PRP Kontrendikasyonları

Platelet disfonksiyon sendromu bazı problemlere yol acabilir. Kritik trombositopeni, hipofibrinojenemi, hemodinamik dengesizlik, sepsis, antikoagulan tedavisi (dolgu uygulaması icin), akut ve kronik infeksiyonlar, fasiyal kanseri veya kronik karaciğer patolojisi olanlarda kullanılmamalıdır.

3.6 PRP'nin Kullanım Alanları

PRP yaklaşık 30 yıldır kullanılmaktadır. İlk olarak 1987'de Ferrari ve arkadaşları tarafından açık kalp ameliyatlarını takiben homolog kan urunlerinin transfuzyonunu azaltmak amacıyla kullanılmıştır (44).

Günümüz tıpta kullanım alanları daha çok cerrahi işlemlerle ilgilidir. Ortopedik girişimler, dental ve oral girişimler, travmatik cerrahi işlemler, maksillofasiyal cerrahi, spinal cerrahi, kalp by-pass ameliyatları angiyogenez gerektiren işlemler, plastik cerrahideki flep kaydırma ameliyatları, makuler lezyon, korneal epitelyal defektler gibi… Özellikle ortopedik ve travmatik cerrahide kemik, kartilaj ve doku defektlerinde en fazla gelecek vaad eden teknik olarak görülmektedir. Dermatolojide, plastik cerrahi ile birlikte daha çok kronik yara, ülserler (146) ve yanık bakımında kullanılır. Son yıllarda kozmetik dermatoloji alanında da kullanılmaya başlanmıştır. Dermatolojide en sık kullanım alanı kronik ülsere yaralardır. Jinekolojide ise çok fazla kullanım alanı mevcut olmamakla birlikte başta infertilite tedavisinde ve tekrarlayan gebelik kaybı olan hasta grubu ile diğer branşlarda olduğu gibi postoperatif yara tedavisinde kullanılmaktadır. İnfertilitede PRP tedavisinin endometriyum büyümesini arttırdığını ve ince endometriumlu hastaların gebelik sonuçlarını iyileştirdiği izlenmiştir (147). Jinekolojideki kullanımında özet olarak; PRP nin endometrium üzerinde inflamasyonu düzenleyici rolü olduğu, buna bağlı olarak hızlı bir proliferasyon süreci sağladığı ve endometrial doku bütünlüğünün uzun dönemde korunduğu sorunucuna varılmıştır (148). Ancak yine de jinekolojik alanda yapılan çalışmalar literatürde oldukça az sayıdadır. Bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

3.7 PRP Kullanımının Avantajları

Deri rejuvenasyonunda kullanılan ürünlerden; yüksek düzeyde tolere edilebilmesi, deride üst düzeyde bir canlanma sağlayabilmesi, kullanılan ürün ve sağlanan etkinin uzun soluklu olması, tedavi süreci görece kolay ve güvenli olması, yeni ve doğal kollagen yapımını biyolojik olarak stimule edebilmesi beklenir. PRP bu özellikleri karşılar. Alerjik değildir ve muhtemel infeksiyonlar (HIV, Hepatit B ve C, CJD, vb.) açısından güvenlidir. Otolog olduğu için rejeksiyon riski yoktur. Yara iyileşme sürecini içeriğindeki salgısal büyüme faktörleri sayesinde hızlandırır. Aynı zamanda içeriğindeki az miktardaki lökosit, antikor proteolitik enzimler sayesinde fizyolojik antibiyotik görevi görürler. Plazma içeriğinde ayrıca hormonlar, biyotransforme vitaminler ve diğer besinler bulunur. Dermal ve hipodermal enjeksiyonlar şeklinde kullanım kolaylığı olan bir üründür. Plazma toplama işlemi ofis ortamında yapılabildiği için kullanımı son derece uygun bir yöntemdir.

MATERYAL METOD

Çalışmamız, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınarak prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 01 Mart 2017-01 Haziran 2017 tarihleri arasında anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran, çalışma kriterlerine uygun 160 hasta alındı. Çalışmaya medikal tedaviye dirençli anormal uterin kanaması olan, reprodüktif dönemdeki 20-40 yaş arasında olan hastalar dahil edildi. Yaş aralığına uymayan, hormonal bozukluğu ve ek sistemik hastalığı olan, endometriyal kavite ile ilgili patolojisi olan (polip, myom) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil olan hastalar ekte sunulmuş olan hasta bilgilendirme formunu okuyup ve yine ekte sunulmuş olan çalışmaya katılma onam formunu imzalad ılar. Hastalar bilgisayar programında randomize edildikten sonra çalışma grubuna alınan 80 hastanın 6'sı, kontrol grubuna alınan 80 hastanın ise 5'i 3. Ay kontrollerine gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. Hastaları değerlendirme aşamasında; ilk olarak transvajinal ultrasonografi ile uterin kaviteleri değerlendirildi, kanama miktarları (pictogram ve gün/ped) not edildi, uterus sagittal planda izlenirken çift duvar endometrial kalınlık ölçüldü. Çalışmada; *Mindray logic 7 dimension* marka ultrasonografi ile *8-11 mHz transducer vajinal prob* kullanılarak transvajinal ultrasonografi yapıldı Ardından hormon belirteçlerine bakıldı (FSH, LH, E2, TSH). Hastalardan alınan FSH, LH, E2,TSH düzeyi ölçümleri için elektrokemiluminens immunassay "*ECLIA" elecsys ve cobase (Roche Hitachi*) yöntemiyle immünolojik test analizörleri kullanıldı.

Klinik değerlendirme sonrası bilgisayar programı ile randomize edilen 74 hastaya full kuretaj yapıldı ve bu hastalardan kelebek iğne ile 3 adet EDTA'lı tüpe toplam 30 cc venöz kan alındı. Alınan kan *YUDA 800 D* santrifüj cihazında yaklaşık 15 dakika boyunca 3200 rpm devirle santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüpün üzerinde kalan ayrışan plateletten zengin kısım enjektör yardımıyla çekilerek toplandı. 30 cc venöz kandan yaklaşık 3-4 cc PRP elde edildi. Hazırlanan PRP materyali toplandıktan sonra 10 dakika içinde kanül ile uterin kaviteye verildi. Hastalar yaklaşık 10 dakika boyunca yatarak bekletildi. Kontrol grubundaki 75 hastaya ise klinik değerlendirme sonrası sadece full küretaj yapıldı ve ek işlem uygulanmadı. Hastalar genel durumlarının stabil olmasının ardından 3 ay sonra kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Her iki gruba da 3 ay boyunca kanama günlüğü tutması söylendi ve 3 ay sonra menstrüel siklusun foliküler fazında kontrole çağrıldılar. 3 ay sonra görülen hastaların kanama şikayetleri sorgulandı ve not edildi. Transvajinal ultrasonografileri yapılarak çift duvar endometrial kalınlıkları ölçüldü.

Tüm sonuçlar ortalama +/- standart sapma olarak belirtildi. Değişkenler arası ilişki Pearson's korelasyon testi ile değerlendirildi. Verilerin dağılımını değerlendirmek için tek yönlü Kolmogorov- Smirnov testi kullanıldı. İki grup arası değerlendirme normal dağılım tespiti için Student's t test ile yapıldı. Kategorik verilerin incelenmesi için ki-kare testi

kullanıldı. AUK' sı olan kontrol ve AUK'sı olan çalışma grubu, genç ve orta yaş gruplarında bağımsız değişkenler üzerindeki etkisi değerlendirilirken iki yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. $P < (0.05)$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatiksel analizler *SPSS 18.0* (SPSS Inc.Chicago, IL,USA) kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya; Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne 01 Mart 2017-01 Haziran 2017 tarihleri arasında anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran hastalar dahil edildi. Tanı kriterlerine uygun 160 hasta bilgisayar programı ile randomize edildikten sonra 80 hasta PRP, 80 hasta ise kontrol grubuna alındı. Çalışma grubundaki hastalara full küretaj sonrası uterin kaviteye PRP enjeksiyonu yapıldı. Kontrol grubundaki hastalara ise sadece full küretaj yapıldı. Hastaların tümü 3 ay sonra takibe çağrıldı. 3 ay sonunda kontrole gelen hastalar çalışma grubunda 74, kontrol grubunda ise 75 hasta olarak kaydedildi. Hastalar endometrial kalınlıkları ve kanama miktarları açısından değerlendirildi.

Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	PRP (n: 74)	**Kontrol (n: 75)**	**P-Value**
Yaş	26.87±5.40	28.19±4.93	**0.420**
BMI	25.88±3.91	26.07±3.71	**0.732**
Gravida	2.58±1.31	2.65±1.56	**0.162**
Parite	2.11±1.08	2.1±1.2	**0.24**
Abort	0.5±0.13	0.85±0.47	**0.13**
FSH	8.64±2.78	7.74±3.31	**0.135**
Kanama Miktarı Gün/Ped	7.72 ± 0.11	6.92±0.17	**0.162**

Tablo-2'te AUK olan hastaların kontrol ve PRP gruplarının demografik özellikleri verilmiştir. Burada görüldüğü gibi çalışma ve kontrol grubu hastalarımızın demografik verileri karşılaştırıldığında yaş, BMI, gravida, parite, abort ve FSH değerleri ve ilk başvurudaki kanama miktarı (ped/gün) açısından her iki grubun özelliklerinin benzer olduğu görüldü.

Tablo 3: Çalışma ve kontrol gruplarında 3.ay sonu endometrial kalınlık değerleri (mm)

	PRP (n:74)	**Kontrol (n:75)**	**P-Value**
Endometrial kalınlık	7.8±4.4	9.0±4.7	**0.138**

Tablo-3'te kontrol ve çalışma grubunun 3. Ay kontrollerinde menstrüel siklusun foliküler fazında transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlıkları değerlendirildi. PRP yapılan grupta ortalama endometrial kalınlık 7.8, kontrol grubundaki ortalama endometrial kalınlık ise 9 mm saptandı. Her iki grupta da istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4: Çalışma ve kontrol gruplarında 3. ay sonu kanama miktarları (ped/gün)

	PRP	**Kontrol**	**P-Value**
Kanama miktarı (ped/gün)	5.2±2.9	4.6±2.9	**0.180**

Kontrol ve çalışma grubunda 3. Ay sonunda olan kanama miktarları ped/gün sayısı esas alınarak değerlendirildi. Kontrol grubundaki hastaların ilk başvurudaki kanama miktarının ortalama 6 ped/gün, PRP yapılan grupta ise 7 ped/gün olduğu görüldü (Tablo-2). Tablo-4'e bakıldığında, 3. Ay sonunda PRP tedavisi verilen gruptaki hastaların kanama miktarı ile kontrol grubundaki hastaların kanama miktarlarının benzer olduğu görülmekte. 3. Ay sonu kanama miktarı açısından her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5: Çalışma ve kontrol gruplarında küretaj öncesi uygulanan medikal tedaviler

	PRP (n: 74)	**Kontrol (n: 75)**	**P-Value**
Kok	**15 (%20.2)**	14 (%18.6)	**0.132**
Progestinler	**17 (%22.9)**	18 (%24)	**0.145**
Cyclo-progynova	**16 (%21)**	15 (%20)	**0.121**
Nsaid	**12 (%16.2)**	10 (%13)	**0.154**
Lng-Ria	**12 (%16.2)**	13 (%17.3)	**0.120**
Transamin	**2 (%2.7)**	4 (%5.3)	**0.136**

Tablo-5'te görüldüğü gibi hastaların başvuru öncesi AUK şikayeti nedeni ile uygulanan medikal tedavilere bakıldığında aldıkları tedavilerin her iki grupta da dağılımlarının benzer olduğu görüldü.

TARTIŞMA

AUK, jinekolojik şikayetlerin %10-15'ini oluşturur. En fazla (%70'i) reprodüktif dönemin başlangıcında (menarş sonrası) ve sonunda (perimenapozal dönem) görülür. %50'si 40 yaşından sonra, %20'si adölesan dönemde görülür. Geriye kalan, %30 kadarı da reprodüktif dönemde görülür. 30-49 yaş arasındaki her 20 kadından biri fazla kanama şikayeti ile doktora başvurmaktadır. Bunların yaklaşık olarak yarısında da patolojik bir neden bulunmamaktadır.

PRP jinekolojide, özellikle yara iyileşmesi için postoperatif dönemde kullanılmaktadır. Ayrıca infertil hastalarda veya tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda kaviteye enjeksiyonu yapılarak, içindeki büyüme faktörlerinden faydalanılmaktadır (147,149,150).

Çalışmamızda yaş aralığı 20-40 yaş olarak seçildi. PRP'nin özellikle reprodüktif dönemde olan hastalardaki AUK üzerindeki etkinliği incelendi. Çalışmaya daha önceden AUK için çeşitli medikal tedaviler almış ancak bu medikal tedavilere rağmen şikayetleri devam eden hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalarda FSH, LH, E2, TSH değerlerine bakıldı ve polikistik over sendromu, azalmış over rezervi olguları, tirod fonksiyon bozuklukları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca ek sistemik hastalığı olan ve uterin kavite ilişkili organik patolojisi olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların, demografik verileri ve ilk başvurudaki kanama miktarları her iki grupta da benzerdi.

Literatürde jinekoloji alanında PRP ile ilgili çok fazla yayın olmamakla birlikte; kullanım alanı yardımcı üreme teknikleri (YÜT) tedavilerinde denenmiştir. Çalışmamızda, PRP enjeksiyonunun içeriğinde ortaya çıkan zengin doku büyüme faktörleri sayesinde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) tedavilerinde kullanıldığı gibi intrakaviter PRP yapıldı. Hastalar endometrial kalınlık artışı ve kanama miktarı açısından değerlendirildi. Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) yapılan PRP çalışmalarından oldukça farklı sonuçlara ulaşıldı.

Zadehmodarres ve ark.larının yaptıkları pilot çalışmada invitro fertilizasyon öncesi daha önce ince endometrium nedeni ile transferleri iptal olan 10 hastaya işlem öncesi PRP yapıp transferi gerçekleştirdikleinde bu hastalarda endometrial kalınlaşma olduğu ve hastaların bir kısmında kimyasal ve klinik gebelik elde edildiği görülmüştür (151). Bizim çalışmamızda ise tam tersi olarak PRP yapılan hasta grubunda 3. Ay kontrollerinde yapılan endometrial kalınlık ölçümünde kontrol grubuna kıyasla endometrial kalınlığın daha ince olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak bir fark izlenmedi.

Tandulwadkar ve ark.larının yaptığı çalışmada PRP endometrium yetersizliğine bağlı tekrarlayan siklus iptali olan 68 YÜT tedavisi alan hastada kaviteye uygulanmıştır. PRP bu hastalarda optimum endometrium kalınlık sağlamak için kullanılmıştır ve şu sonuca varılmıştır: İşlem öncesindeki siklusta PRP uygulanan hastaların takiplerinde, endometrium kalınlığı 5mm'den 7.2 mm çıkmıştır. Yine çalışmasında PRP yapılan ince endometriumlu hastalar tedavi öncesi ve sonrası doppler ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve doppler

ultrasonografide doku vaskülarizasyonunu arttığı görülmüştür. Bu bulgular ile çalışmalarında PRP'nin dokuda anjiogenezisi arttırdığı,endometrial kaviteye proliferatif etkili olduğu ifade edilmiştir (150).

Chang ve ark.larının çalışmasında da benzer etki gösterilmiştir. İn vitro fertilization (IVF) planlanan hastalara transfer öncesi hormon replasman tedavisinin 10. gününde PRP enjeksiyonu yapılmıştır. Transfer günü olan 7. gunde endometrial kalınlığın cut-off değerleri 7mm olarak esas alınmış ve transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçümü yapılmıştır. Endometrial kalınlığı 7 mm üzerinde olan kadınlara embriyo transferi gerekleştirilmiştir. PRP tedavisi uygulanan tüm kadınlarda canlı gebelik elde edilmiştir (147). Bizim çalışmamızda ise yine bu çalışmadan farklı olarak endometrial kalınlıktaki artış anlamlı bulunmamıştır.

Blume ve ark.ların yaptığı çalışmada belirttiği gibi trombosit birikiminin adeta bir yapıştırıcı tıkaç görevi görerek kanama üzerine etkili olmakta ve hastaların kanama miktarı kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak azalttığı görülmüştür. (147). Bizim çalışmamızda ise hem çalışma hemde kontrol grubunda kanama miktarları işlem öncesine göre azalmış ancak PRP etkisini gösterecek anlamlı bir fark görülmedi.

Marini ve ark.larının in vivo olarak sığır endometriumunda yaptıkları çalışmada ise PRP nin endometrium üzerinde inflamasyonu düzenleyici rolu olduğu, buna bağlı olarak hızlı bir proliferasyon süreci sağladığı ve endometrial doku bütünlüğünün uzun dönemde korunduğu sonucuna varılmıştır (148).

Challen ve ark.larının yaptığı çalışmada ise endometrium üzerine yapılan kök hücre çalışmalarında, rejeneratif sürecin üzerine kök hücrelerin etkisi açıkça ortaya konulmakta ve bu sırada büyüme faktörlerinin süreci desteklediğinden bahsedilmektedir (152). Bizim kullandığımız PRP içeriği de benzer bir şekilde büyüme faktörlerinden zengin bir içeriğe sahip olduğu için rejeneratif süreç hızla ilerlemekte ve hastaların doku bütünlüğü kısa sürede normale dönmektedir,ancak bu süreç sonuçta kanama miktarına ve endometrial kalınlık artışına yansımamaktadır.

Hang-Yong Jang ve ark. Ları nın yaptığı çalışmada 60 dişi rat üzerinde önce ethanol ile endometrial hasarlanma sağlanmış, 72 saat sonra PRP tedavisi yapılıp midluteal fazda doku orneklemesi yapılmıştır. Takiben hematoxylin-eosin (H&E) and Masson trichrome (MT) ile boyanan endometrial dokuda artmış proliferasyon gösterilmiş ve PRP tedavisinin rejenerasyonu arttırdığı patolojik verilerle kanıtlanmıştır (153). Bizim çalışmamızda ise ethanolun endometriuma yaptığı kimyasal hasarlanma, full kuretaj ile mekanik olarak sağlandı ve akabinde PRP enjeksiyonu yapıldı. Ancak çalışma grubumuzda oluşan proliferasyon düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı sevıyelere ulaşmadı ve endometrial kalınlık seviyesi kontrol grubuna kıyasla tam tersi düşük olarak bulundu.

Bu çalışmanın sonucunda anormal uterin kanaması olan ve PRP uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla kanama miktarı açısından istatistiki bir fark izlenmedi. PRP yapılan çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla endometrial kalınlık artışının şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalara karşıt olarak daha az olduğu görüldü.

Bu çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardır. Hastalara sadece tek doz PRP uygulanıp, uygulama sonrası sadece 3. Ayda bakılabilmiştir. Tekrarlayan dozların etkisi ve daha uzun dönemde etkisi değerlendirilememiştir. PRP'nin uzun vadede doku bütünlüğünü ve rejenerasyonunu sağladığına dair daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pek çok klinisyen, otolog doğası ve uzun süreli kullanımı olması ve bildirilen önemli bir komplikasyon olmaması nedeniyle PRP tedavisinin güvenli olduğunu düşünmektedir. Bu nedenle kolay ulaşılabilir olmasına ek olarak, klinik ve cerrahi ortamlarda kolayca kullanılır. PRP'nin bileşimi, bireysel kan ürünleri özellikleri, farklı üretim protokolleri, farklı uygulama yöntemleri ve hücresel düzeyde PRP ve bireysel bileşenleri tarafından uygulanan etki mekanizmaları ile ilgili birçok cevaplanmamış soru var.

Literatürde PRP uygulamasının endometrium üzerine etkileri ile ilgili çok fazla yayın mevcut olmasada ileride yapılacak geniş çaplı çalışmalarla bu ilişki daha net olarak açıklanabilir.

KAYNAKÇA

1. Markee JE. Menstruation in intraocular endometrial transplants in the Rhesus monkey. JAMA 1946; 250: 2167.
2. Marke JE. Morphological basis for menstrual bleeding: relation of regression to the initiation of bleeding. Bull NY Acad Med 1948; 24: 253.
3. Tabibzadeh S. The signals and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodelling. Mol Hum Reprod 1996; 2: 77-92.
4. Zhang J, Salamonsen LA. In vivo evidence for active matrix metalloproteinases in human endometrium supports their role in tissue breakdown at menstruation. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2346.
5. Rodgers WH, Matrisian LM, Giudice LC, et al. Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones. J Clin Invest 1994; 94: 946-8.
6. Irwin JC, Kirk D, Gwatkin RBL, Navre M, Cannon P, Giudice LC. Human endometrial matrix metalloproteinase-2, a putative menstrual proteinase. Hormonal regulation in cultured stromal cells and messenge RNA expression during the menstrual cycle. J Clin Invest 1996; 97: 438.
7. Bruner KL, Rodgers WH, Gold LI, et al. Transforming growth factor beta mediates the progesterone suppression of an epithelial metalloproteinase by adjacent stroma in the human endometrium. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 7362-3.
8. Kothapalli R, Buyuksal I, Wu S-Q, Chegini N, Tabibzadeh S. Detection of ebaf, a novel human gene of the transforming growth factor beta superfamily association of gene expression with endometrial bleeding. J Clin Invest 1997; 99: 2342.
9. Nayak NR, Critchley HOD, Slayden OD, et al. Progesterone withdrawal up-regulates vascular endothelial growth factor receptor type 2 in the superficial zone stroma of the human and macaque endometrium: potential relevance to menstruation. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3442-52.
10. Lockwood C, Krikun G, Papp C, et al. The role of progestationally regulated stromal cell tissue factor and type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in endometrial hemostasis and menstruation. Ann NY Acad Sci 1994; 734: 57-59.
11. Schatz F, Aigner S, Papp C, Toth-Pal E, Hauskenecht V, Lockwood CJ. Plasminogen activator activity during decidualization of human endometrial stromal cells is regulated by plasminogen activator inhibitor 1. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2504-10.
12. Kelly RW, King AE, Critchley HOD. Inflammatory mediators and endometrial function--focus on the perivascular cell. J Reprod Immunol 2002; 57: 81-93.
13. Christiaens GCML, Sixma JJ, Haspels AA. Hemostasis in menstrual endometrium: a review. Obstet Gynecol Surv 1982; 37: 281-303.
14. Willborn WH, Flowers Jr CE. Celluler mechanisms for endometrial conservation during menstrual bleeding. Seminars Reprod Endocrinol 1984; 2: 307-10.
15. Gale PC, Mc Rae MA. Abnormal uterine bleeding. Postgrad Med, 1993;73-81.
16. Jenning JC. Abnormal Uterine Bleeding. Med Clin North Am, 1995;79:13571376.
17. Mencaglia L, Perino A, Hamous J. Hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. The Journal of Reproductive Medicine, 1987;32:577-582.
18. Williams Gynecology, Second Edition Türkçe Çeviri, Editör; Yıldırım G. Anormal uterus kanmaları, 2015;219-245.

19. Emanuel MH, Verdel MJC, Stas H. An audit of true prevalence of intrauterine pathology: the hysteroscopical findings controlled for patient selection in 1202 patients with abnormal uterine bleeding. Gynaecol Endosc, 1995;4: 237-241.
20. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L. Menstrual blood loss, a population study. Acta Obstet Gynecol Scand, 1996; 45: 320-351.
21. Berek JS. Novak Jinekoloji. Editör; Erk A. Kadın üreme organları: semptom ve bulgular, 2004;351-420.
22. Atasü T, Sahmay S. Disfonksiyonel uterus kanamaları. In Atasü T (eds): Jinekoloji Üniversal Bilimsel Yayınları İstanbul, 1996;441–451.
23. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Michael S. Broder, Lan S. Fraser; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2011;113:3–13.
24. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALMCOEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011;113(1):3-13.
25. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Fertil Steril 2011;95(7):2204-8, 2208.e1-3.
26. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The flexible FIGO classification concept for underlying causes of abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med 2011;29(5):391-9.
27. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006;20(4):569-82.
28. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sørensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. Fertil Steril 2001;76(3):588-94.
29. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol 2003;188(1):100-7.
30. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. Obstet Gynecol 1993;82(5):736-40.
31. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. Submucous myomas: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment--preliminary report. J Minim Invasive Gynecol 2005;12(4):308-11.
32. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. p.217-33.
33. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009;105(2):109.
34. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. BJOG 2004;111(7):734-40.
35. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. Int J Gynaecol Obstet 2001;72(3):263-71.
36. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. Br J Obstet Gynaecol 1981;88(4): 434-42.
37. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. A role for prostacyclin (PGi2) in excessive menstrual bleeding. Lancet 1981;1(8219):522-4.

38. Gleeson NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1994;171(1):178-83.
39. Wilansky DL, Greisman B. Early hypothyroidsm in patients with menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 673-4.
40. Claessens EA, Cowell CL. Acute adolescent menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1981; 139: 377.
41. Van Eijkeren MA, Christiaens GCML, Haspens AA, Sixma JJ. Measured menstrual blood loss in women with a bleeding disorder or using oral anticoagulant therapy. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1261-3.
42. Edlund M, Blomback M, von Schoultz B, Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorder. Am J Hematol 1996; 53: 234–8.
43. Kouides PA. Evaluation of abnormal bleeding in woman. Curr Hematol Repp 2002; 1: 11–18.
44. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. The Lancet 1998; 351: 485–9.
45. Hopkins MP, Androff L, Benninghoff AS. Ginseng face cream and unexplained vaginal bleeding. Am J Obstet Gynecol 1989; 159: 1121.
46. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. Br Med J 1984; 288: 7-8.
47. ACOG Committee Opinion. von Willebrand's disease in gynecologic practice. Int J Gynaecol Obstet 2002; 76: 336.
48. Phillips MD, Santhouse A. Von Willebrand disease: Recent advances in pathophysiology and treatment. Am J Med Scienc 1998; 316: 77-86.
49. Werner EJ, Abshire TC, Giroux DS, et al. Relative value of diagnostic studies for von Willebrand disease. J Pediatr 1992; 121: 34-40.
50. Colafranceschi M, Taddei GL, Scarselli G, et al. Clinico-pathological profile of endometrial carcinoma in young women (under 40 years of age). Eur J Gynaecol Oncol 1989; 10: 353-6.
51. Ash SJ, Farrel SA, Flowerdew G. Endometrial biopsy in DUB. J Reprod Med 1996; 41:892-3.
52. Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM. Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. Endocrinology 1992; 130: 3223-30.
53. Leone FP, Lanzani C, Ferrazi E. Use of strict sonohysterographic methods for preoperative assessment of submucous myomas. Fertil Steril 2003; 79: 998-1002.
54. Sylvestre C, Child TJ, Tulandi T, et al. A prospective study to evaluate the efficacy of two- and three-dimensional sonohysterography in women with intrauterine lesions. Fertil Steril 2003; 79: 1222-5.
55. Beksaç S, Hassa H, Ayhan A. Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji. 1. Basım, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2006, s.65-83.
56. Market and Research International (MORI) Women's health in 1990. Market Opinion and Research International, 1990 (research study conducted on behalf of Parke-Davis Laboratories).
57. Falany JL, Falany CN. Regulation of estrogen sulfotransferase in human endometrial adenocarcinoma cells by progesterone. Endocrinology 1996; 137: 1395-401.
58. Gupride E, Gusberg S, Tseng L. Estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. J Steroid Biochem 1976; 7: 891-6.
59. Haynes PJ, Hodgson H, Anderson ABM. Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 763-8.
60. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. Br Med J 1996; 313: 579-82.

61. Gupride E, Gusberg S, Tseng L. Estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. J Steroid Biochem 1976; 7: 891-6.
62. Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM. Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. Endocrinology 1992; 130: 3223-30.
63. Bishop PM, de Almeida JC. Treatment of functional menstrual disorders with norethisterone. Br Med J 1960; 1: 1103-5.
64. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2000.
65. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol. A regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1134-39.
66. Bonduelle M, Walker JJ, Calder AA. A comparative study of danazol and norethisterone in dysfunctional uterine bleeding presenting as menorrhagia. Postgrad Med J 1991; 67: 833-6.
67. Buyru F, Yalçın O, Kovancı E. Danazol therapy in dysfunctional uterine bleeding(Turkish). İstanbul Universitesi Tip Fakültesi Mecmuası 1995; 58: 37-40.
68. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol, a regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1134-9.
69. Cameron IT, Haining R, Lumsden MA, et al. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. Obstet Gynecol 1990; 76: 85-8.
70. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, et al. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 401-5.
71. Cameron IT, Leask R, Kelly RW, et al. The effects of danazol, mefenamic acid, norethisterone and a progesterone-impregnated coil on endometrial prostaglandin concentrations in women with menorrhagia. Prostaglandins 1987; 34: 99-110.
72. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, et al. Randomised comparative trial of the levonorgestrel releasing intrauterine device and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 592-98.
73. Bhatena RK. The long-acting progestogen-only contraceptive injections: an update. BJOG 2001; 108: 3-8.
74. Belsey EM. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. Contraception 1988; 38: 181-206.
75. Fraser IS. A survey of different approaches to management of menstrual disturbances in women using injectable contraceptives. Contraception 1983; 28: 385-97.
76. Paul C, Skegg DC, Williams S. Depot medroxyprogesterone acetate. Patterns of use and reasons for discontinuation. Contraception 1997; 56: 209-14.
77. Cromer BA, Smith RD, Blair JM, et al. A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant(Norplant), medroxyprogesterone acetate(Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. Pediatrics 1994; 94: 687-94.
78. Guillebaud J. Contraception--past, present and future: a presentation given at the symposium to honour the retirement of Professor Martin Vessey. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001; 10: 21-8.
79. British National Formulary. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London 2002; 43: 372-94.
80. Luukkainen T, Pakarinen P,Toivonen J. Progestin releasing intrauterine systems. Seminars in Reproductive Medicine 2001; 19: 355-63.
81. McGavigan J.C, Cameron I.T.The Mirena Levonorgestrel System. Drugs of Today 2003; 39: 973-84.

82. Mishell DR Jr. Intrauterine devices. In:Bardin CW, ed. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. St Louis:Mosby; 1997; pp. 285-92.
83. Andersson JK, Rybo G.Levonorgestrel releasing intrauterin device in the treatment of menorrhagia. Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 690-4.
84. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V,Petitte D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995; 85: 304-12.
85. Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. Fertil Steril 2001; 76: 969-73.
86. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A ,Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: A pilot study. Fertil Steril 1999; 72: 505-8.
87. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associtated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. Fertil Steril 1997; 68: 426-9.
88. Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Contraception 1999; 60: 173-5.
89. Silvin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 microgram/d and the copper Tcu 380Ag intrauterine contraceptive devices: A multicenter study. Fertil Steril 1994; 61: 70-7.
90. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N et al. Protective effect of depot-medrokxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: A multicentre casecontrol study. Br J Obstet Gynecol 1996; 103: 909-14.
91. Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient. Contraception 1999; 60: 51-3.
92. Gillian A, Irvıne T, Iain T. Medical management of dysfunctional uterin bleeding. Baillieres Clinical Obstetric and Gynaecology, 1999; 12:123-28.
93. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. Hum Reprod Update. 2006; 12: 169-78.
94. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1991; 31: 66-70.
95. Jick H, Jick SS, Gurewich V.Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. Lancet 1995; 346: 1589-93.
96. Samendra Nath Roy and Siladitya Bhattacharya , Benefits and Risks of Pharmacological Agents used fort he treatment of menorrhagia, Department of Obstetric and Gynaecology , Aberdeen, UK; 2004.
97. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic endocrinology and infertility 6th ed. Philadelphia,PA:Lippincott Wiliams & Wilkins. 1999: 149-53.
98. Barbieri RL, Osathanondh R, Ryan KJ. Danazol inhibition of steroidogenesis in the human corpus luteum. Obstet Gynecol. 1981; 57: 722-4.
99. Need JA, Forbes KL, et al. Danazol in the treatment of menorrhagia: the effect of a 1 month induction dose (200 mg) and 2 month's maintenance therapy (200 mg, 100 mg, 50 mg or placebo). Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1992; 32: 346-52.
100. Shaw RW, Fraser HM. Use of superactive LHRH agonit in the treatment of menorrhagia. Br J.Obstet. Gynael. 1984; 91: 913-6.
101. Shaw RW, Duckitt K. Management of menorrhagia in women of childbearing age. In: Seth S, Sutton C, editors. Menorrhagia. Oxford: Isis Medical Media. 1999; 112: 79-96.
102. Turnbull AC, Rees MC. Gestrinone in the treatment of menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol. 1990; 97: 713-5.
103. Rees MCP, DiMarzo V, Tippins JR, et al. LT release by endometrium and myometrium throughout the menstrual cycle in dysmenorrhoea and menorrhagia. J Endoc. 1987; 113: 291-5.
104. Cameron IT. Medical management of menorrhagia. Curr Opin Obstet Gynecol. 1992; 2: 136-40.

105. Lethaby A,Augood C,Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleedig. Cochrane Systematic Review. Oxford Update Software, 1998.

106. Hall P, Maclachlan N, Thorn N, et al. Control of menorrhagia by the cyclo-oxygenase inhibitors naproxen sodium and mefenamic acid. Br J Obstet Gynaecol. 1987; 94: 554-8.

107. Merck & Co. I. Hemoatology and Oncology: hemostasis and coagulation disorder (online). (Accessed 2003).

108. Berkow R, Fletcher AJ, editors. The Merck manual of diagnosis and therapy. 15th ed. Rahway (NY): Merck & Co. 1987.

109. Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid.A double-blind trial. Br Med J 1970; 4: 214-6.

110. Coulter A, Kelland J, Peto V, et al. Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. Int J Technol Assess Health Care 1995; 11: 456-71.

111. Milsom I, Anderson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 879-83.

112. 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 Gynaecol 2006; 26: 673-8.

113. Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 1994;73: 274-7.

114. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA et al. Hysterectomy surveillance-- United States, 1980-1993. MMWR CDC Surveill Summ 1997; 46: 1-15.

115. Reich H, Ribeiro SC, Vidali A. Hysterectomy as treatment for dysfunctional uterine bleeding. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 1999; 13: 251-69.

116. Goldrath MH, Fuller TA, Segal S. Laser photovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 14-9.

117. Vancaillie TG. Electrocoagulation of the endometrium with the ball-end resectoscope. Obstet Gynecol 1989; 74: 425-7.

118. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, et al. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000.

119. Sowter MC, Lethaby A, Singla AA. Pre-operative endometrial thinning agents before hysteroscopic surgery for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000.

120. O'Connor H, Broadbent JAM, Magos AL, McPherson K. Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. Lancet 1997; 29: 897-901.

121. Tranzer JP, Da Prada M, Pletscher localization of 5-hydroxytryptamine Nature 1966;212(5070):1574–5.

122. Siegel A, Lüscher EF. Non-identify of the alpha-granules of human blood platelets with typical lysosomes. Nature 1967;215:(5102):745–7.

123. Maynard DM, Heijnen HF, Horne MK, White JG, Gahl WA. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry. J Thromb Haemost 2007;5(9):1945–55.

124. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. Platelets 2001;12(5):261–73.

125. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS et al. Growth factors and cytokines in wound healing. Wound Repair Regen 2008; 16: 585-601.

126. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. Yale J Biol Med; 83: 1-9.

127. Wrotniak M, Bielecki T, Gazdzik TS. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. Ortop Traumatol Rehabil 2007; 9: 227-38.
128. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? Implant Dent 2001; 10: 225-8.
129. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 489-96.
130. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. J Orthop Trauma 2008; 22: 432-8.
131. Petrova N, Edmonds M. Emerging drugs for diabetic foot ulcers. Expert Opin Emerg Drugs 2006; 11: 709-24.
132. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. Curr Rev Musculoskelet Med 2008;1:165-74.
133. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. Am J Sports Med 2006;34:1774-8.
134. Nguyen RT, Borg-Stein J, McInnis K. A Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. PM R 2011;3:226-50.
135. Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Astrom M. Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management. Sports Med 1999;27:393-408.
136. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. Am J Sports Med 2009;37:2259-72.
137. de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA, et al. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. Am J Sports Med 2008;36:1171-8.
138. Schnabel LV, Mohammed HO, Miller BJ, McDermott WG, Jacobson MS, Santangelo KS, et al. Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. J Orthop Res 2007;25:230-40.
139. Dubinsky T, Abu-Gazzeh Y, Stroehlein K. Role of transvaginal sonography and endometrial biopsy in the evaluation of dysfunctional uterine bleeding in premenopausal women. J Clin Ultrasound 1998; 26: 180.
140. Kouides PA. Evaluation of abnormal bleeding in woman. Curr Hematol Repp 2002; 1: 11–18.
141. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. The Lancet 1998; 351: 485–9.
142. Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT, et al. Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. The Collaborative Review of Sterilization. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 841-8.
143. Browner-Elhanan KJ, Epstein J, Alderman EM. Evaluation of irregular menses in perimenarcheal girls: a pilot study. J Pediatr Adolesc Gynecol 2003; 16: 365-8.
144. Hopkins MP, Androff L, Benninghoff AS. Ginseng face cream and unexplained vaginal bleeding. Am J Obstet Gynecol 1989; 159: 1121.
145. Haynes PJ, Anderson ABM & Turnbull AC. Patterns of menstrual loss in menorrhagia. Research and Clinical Forums 1979; 1: 73-78.
146. Şahmay S. Disfonksiyonel kanamalar. 1.basım, Başkent ofset, Ankara, 1994, s.76-80.
147. Chang Y1, Li J1, Chen Y2, Wei L1, Yang X1, Shi Y1, Liang X1. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. Int J Clin Exp Med. 2015 Jan 15;8(1):1286-90
148. Marini MG, Perrini C, Esposti P, Corradetti B, Bizzaro D, Riccaboni P, Fantinato E, Urbani G, Gelati G, Cremonesi F, Lange-Consiglio A. Effects of platelet-rich plasma in a model of bovine endometrial inflammation in vitro. Reprod Biol Endocrinol. 2016 Sep 13;14(1):58.

149. Farimani M, Bahmanzadeh M, Poorolajal J. A New Approach Using Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) to Treat Infertility and To Improve Population Replacement Rate. J Res Health Sci. 2016 Summer;16(3):172-173.

150. Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD, Selvakarthick M, Kharat AH. Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study. J Hum Reprod Sci. 2017.

151. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. JBRA Assist Reprod. 2017 Feb 1;21(1):54-56. doi: 10.5935/1518-0557.2

152. Challen GA, Little MH. A side order of stem cells: the SP phenotype. Stem Cells 2006; 24:3–12.

153. Hang-Yong Jang, Soo Min Myoung, Jeong Min Choe, Tak Kim, Yong-Pil Cheon, Yong Min Kim, and Hyuntae Park Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats. Yonsei Med J. 2017 Nov 1; 58(6): 1195–1203.

EKLER

EK – 1:

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu, söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "Medikal tedaviye dirençli anormal uterin kanaması olan hastalarda fraksiyone kuretaj sonrası kaviteye platelet rich plazma (PRP) enjeksiyonun etkinliğinin yapılmasının değerlendirilmesi" dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizin sorumluluklarınız, platelet rich plazma (prp) tedavisi verilen gruptaysanız, tedavi sonrası doktorunuzun size sorduğu soruları cevaplamak ve tüm şikayetlerinizi doktorunuzla paylaşmaktır.

Bu araştırmada platelet rich plazma (PRP) tedavisi almanızın olası ilaç alerjisi dışında sizin için öngörülen herhangi bir zararı yoktur.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik

kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Araştırma hakkında, kendi hakkınızda veya araştırmayla ilgili herhangi bir olumsuz olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiz ve bu konular ile ilgili soru ve problemler için başvurabileceğiniz doktorlar:

As Dr Gökçe Turan

Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

EK –2 : Yerel Etik Kurulu Onayı

İSTANBUL S.B.Ü. KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - İSTANBUL S.B.Ü. KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ EVRAK BİRİMİ
07/03/2017 14:21 - 80929729-000-4408
0004856652

T.C.
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul Çekmece Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı: 2016/9

Konu No: KAEK/2016/12.9

Sn.Asis.Dr.Gökçe TURAN
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Kurulumuz çoğunluğunun katılımı ile klinik araştırmalar etik kurulu toplantısı yapılmış olup; Yürütücüsü olduğunuz "Medikal Tedaviye dirençli anormal uterin kanaması olan hastalara fraksiyone kuretaj sonrası kaviteye platelet rich plazma(prp) enjeksiyonu yapılmasının değerlendirilmesi "konulu araştırma dosyası klinik araştırmalar etik kurulunca görüşülüp oy birliği ile uygun olduğuna karar verilmiştir.

Gereği bilgilerinize sunulur.

Doç. Dr. Gökhan YILDIRIM
Etik Kurulu Başkanı

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul
Turgut Özal cad.no:1 HALKALI/KÜÇÜKÇEKMECE Tel (0212)404 15 00 Fax: (0212)495 59 56