



**Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği**  
**Orta Karadeniz**  
**Çalıştay ve Sempozyumu**

2-3 Mayıs 2015  
Anitta Hotel, Çorum

# Anormal Uterin Kanamalarda Medikal Tedaviler

Prof. Dr. Tefvik GÜVENAL

Celal Bayar Üniversitesi

Manisa

# AUK – Tedavi Hedefleri

- Kanamayı kontrol altına almak, sonrasında kronik uterin kanamaları önlemek
- Kontrasepsiyon ya da fertilitiyi sağlamak
- Anemiden ve gereksiz cerrahi müdahalelerden korumak
- Yaşam kalitesini artırmak

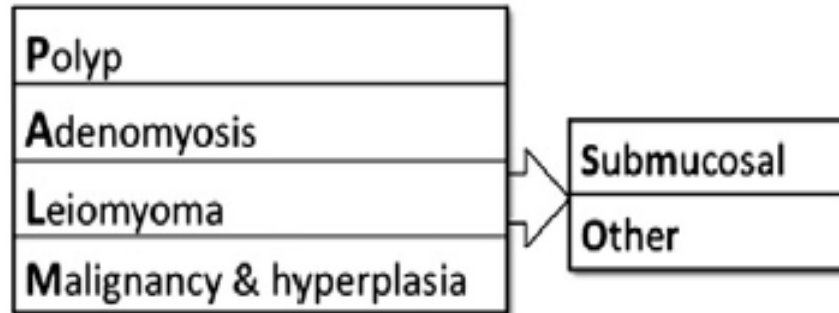
# AUK - Yaklaşım

- Akut, kronik
- Etyolojinin belirlenmesi (PALM-COEIN)
  - Öykü, fizik ve pelvik muayene, laboratuvar, görüntüleme
- Tedavi yönteminin seçimi
  - Yaş, fertilité arzusu, mevcut medikal durumlar, hasta tercihi, beklentileri, uygulanan tedavinin riskleri, yan etkileri, maliyeti

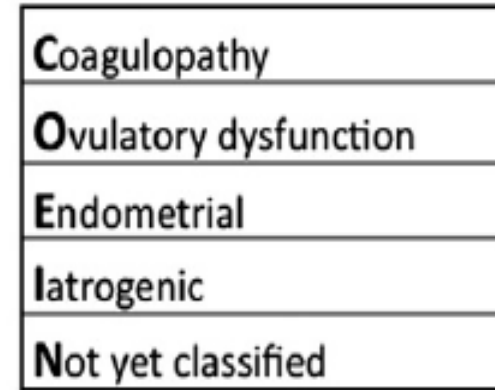
**AUK'da malignensiler ve pelvik patolojiler dışlandıktan sonra ilk seçenek medikal tedavi olmalıdır**

# FIGO System for AUB, 2011

## Structural



## Non-Structural



Munro MG, et al, FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age, Int J Gynecol Obstet (2011)

TABLE 2

### Suggested “normal” limits for menstrual parameters in the mid-reproductive years

Clinical dimensions of menstruation and menstrual cycle	Descriptive term	Normal limits (5th-95th percentiles)
Frequency of menses, d	Frequent	<24
	Normal	24-38
	Infrequent	>38
Regularity of menses: cycle-to-cycle variation over 12 months, d	Absent	No bleeding
	Regular	Variation $\pm$ 2-20
	Irregular	Variation >20
Duration of flow, d	Prolonged	>8.0
	Normal	4.5-8.0
	Shortened	<4.5
Volume of monthly blood loss, mL	Heavy	>80
	Normal	5-80
	Light	<5

Munro. FIGO system for abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2012.

# AUB - Leiomyom, adenomyozis

- Leiomyoma uteri
  - Medikal tedavi başlangıçta kanamayı azaltabilir, anemiği düzeltebilir ve volümü azaltabilir (?); Mifepristone, GnRHα, aromataz inh.
- Adenomyozis
  - GnRH analog + add-back tedavi, Levonorgestrel IUD

# AUK – Koagulopati

- Hematolog ile konsülte edilmelidir
- Akut kanaması olan von Willebrand hastaları  
Desmopressin tedavisinden yarar görebilir  
(inhalasyon, intranazal ya da subkütan)
- Desmopressin sıvı retansiyonu ve hiponatremi yapabilir
- Şiddetli kanamayı kontrol etmek için Faktör VIII ve von Willebrand faktör de verilebilir

# Medikal Tedavi

---

**Table 3.1 Effective medical treatment options for abnormal uterine bleeding**

---

Non-hormonal	Non-steroidal anti-inflammatory drugs Antifibrinolytics
Hormonal	Combined hormonal contraceptives Levonorgestrel-releasing intrauterine system Oral progestins (long phase, days 5 to 26) Depot-medroxyprogesterone acetate Danazol GnRH-agonists

---



# Akut AUK

- Medikal tedavi (**ilk seçenek**)
  - Conjugated equine estrogen (25 mg IV, 24 saat için 4-6 saatte bir) (**FDA onaylı**)
  - Kombine OK (7 gün süreyle, günde 100 microgram EE içeren monofazik haplar)
  - MPA (oral 20 mg, günde 3 kez)
  - Tranexamic acid (1.3 g oral, 5 gün, günde 3 kez; 10 mg/kg IV, her 8 saatte bir)
- Cerrahi, intrauterin 26F Foley, D&C (?)

# NSAİİ

- Siklooksijenaz enzimini inhibe eder, total prostaglandin seviyesini azaltır
- Tromboksan düzeyi artar ve uterin vazokonstriksiyon oluşur
- Mefenamik asit, naproksen, ibuprofen, diclofenak, indometazin ve asetil salisilik asit etkili ajanlardır

# NSAİİ

- Menstruel kanama miktarını placeboya göre %33-55 azaltır (Cochrane analiz)
- %70 olguda dismenoreyi giderir
- Tedaviye menstruasyondan 1 gün önce başlanıp, 3-5 gün veya kanama kesilene kadar devam edilir
  - Mefanamik asid, naproksen: 2x(250-500 mg)
  - İbuprofen 600-1200 mg/gün

Smith SK, BJOG 1981  
Dawood MY. Am J Obstet Gynecol 1993  
Elder MG. BJOG 1993  
Milsom I, AJOG 1991

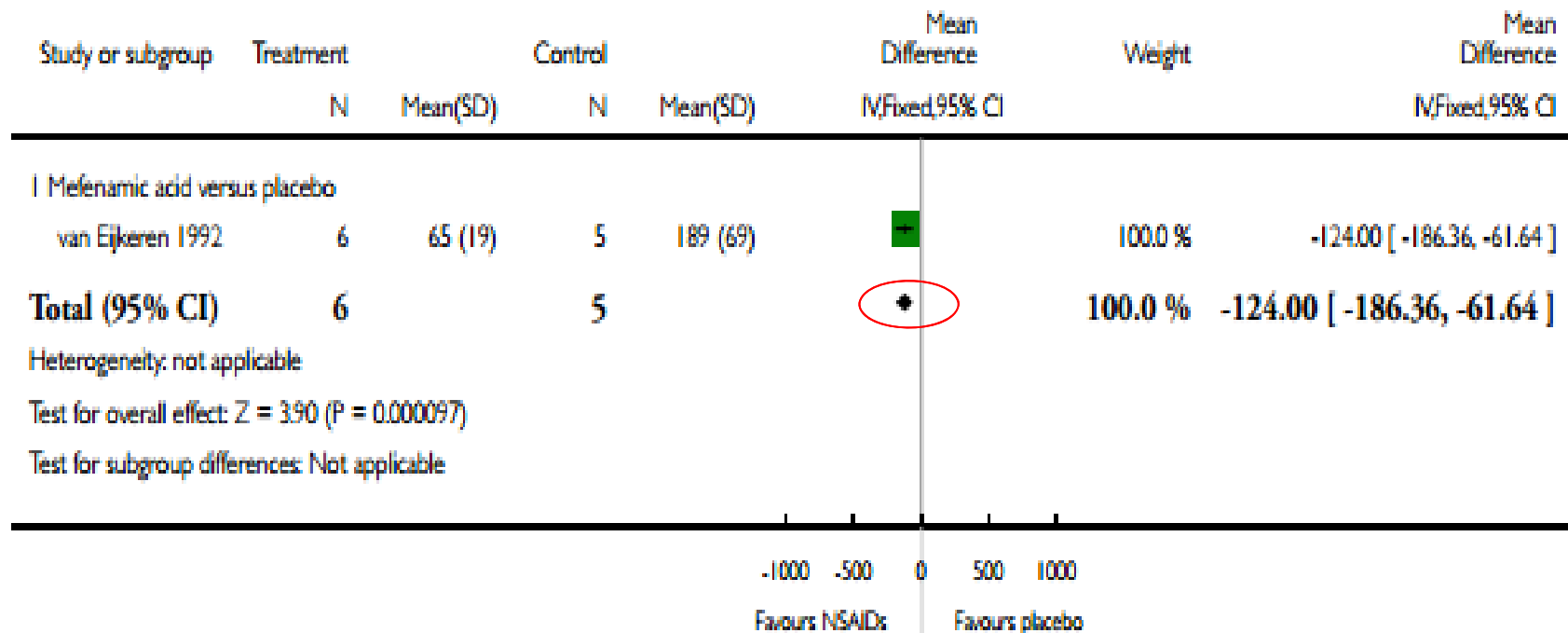
# NSAİİ

- Menstruel kanamayı azaltmada traneksamik asit, OK, danazol veya Levonorgestrel- RİA' dan daha az etkilidir.
- Naproksen Na; gastrointestinal yan etkiler açısından mefenamik asite göre daha risklidir

# NSAIDs vs. Plasebo



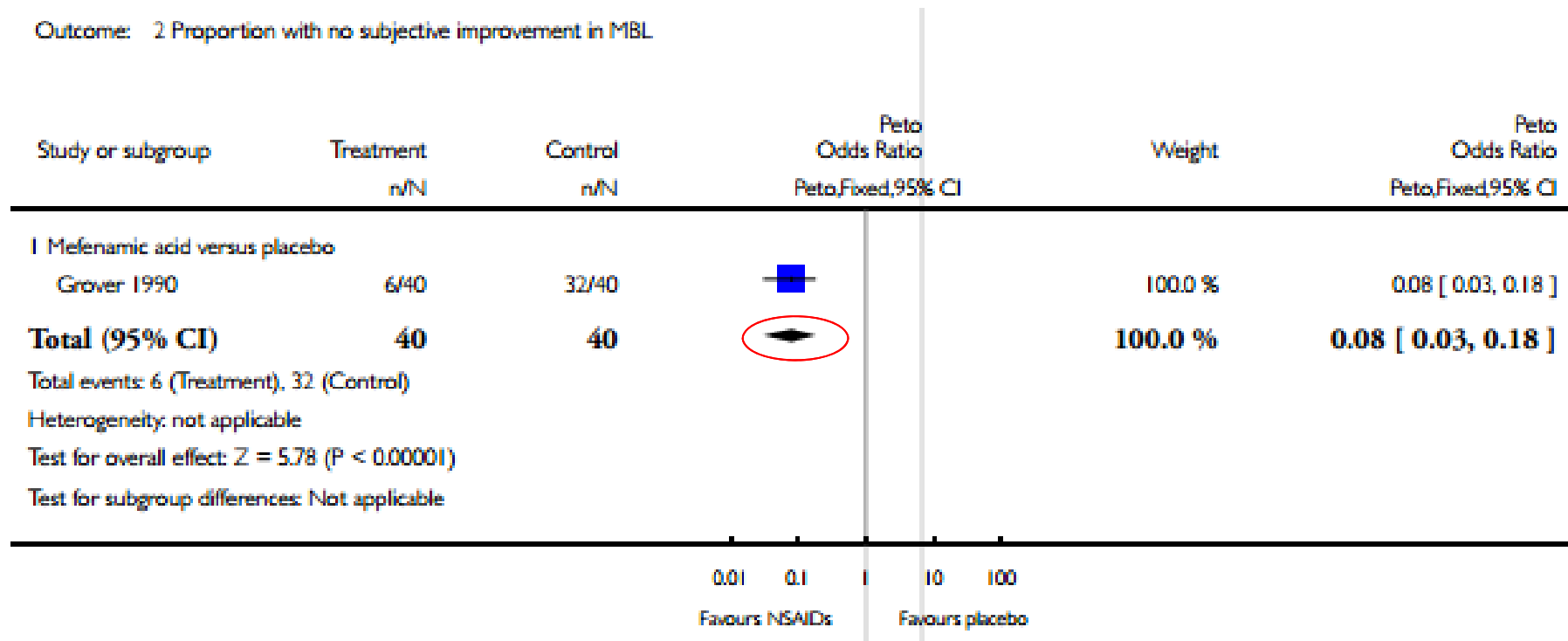
Outcome: | Menstrual blood loss (ml per cycle)



# NSAIDs vs. Plasebo



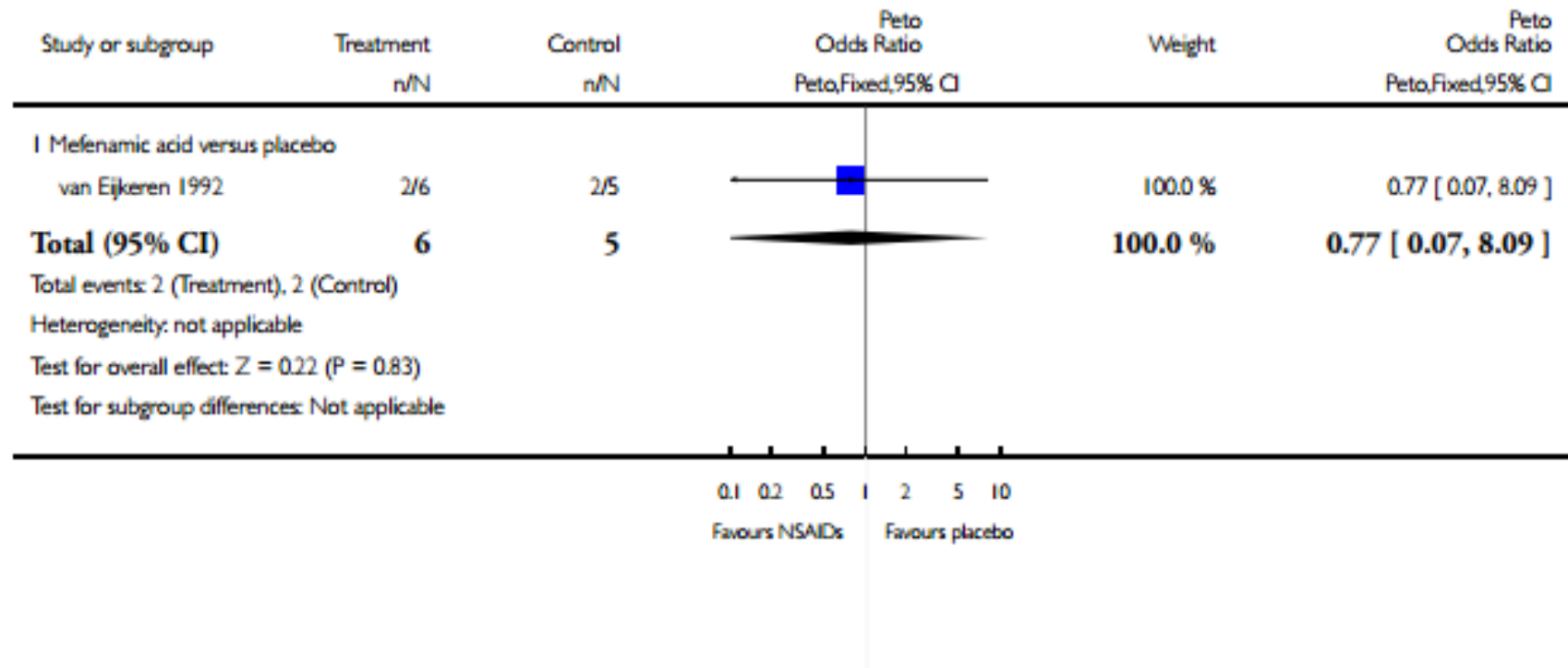
Outcome: 2 Proportion with no subjective improvement in MBL



# NSAIDs vs. Plasebo



Outcome: 3 Adverse events



# Antifibrinolitikler

- Ağır menstruel kanaması olan kadınlarda endometrial plasminojen aktivatör seviyeleri ve lokal fibrinolitik aktivitesi artmıştır
- Traneksamik asit reversibl olarak artan plazminojene bağlanarak lokal fibrinolitik aktiviteyi azaltır (plazminojen aktivatör inhibitör)



# Traneksamik asit

- Plasebo kontrollü çalışmalarda menstruel kan kaybını totalde %40-50 azaltmaktadır
- Dismenorede etkili değil
- En sık uygulanan rejim:
  - 1 gr traneksamik asit 4x1 /gün p.o. (mens. boyu.)
  - 4 gr traneksamik asit tek doz /gün rejimi de etkili

# Traneksamik asit

- Progestinler ve NSAİİ' lara daha üstün bulunmuş ve yan etki açısından anlamlı fark yok
- Yan etkiler genelde orta derecede: bulantı, kusma, diyare ve baş ağrısı
- Tromboemboli riskinde artış görülmemiştir

Bonnar J,. BMJ 1996

Preston JT. BJOG 1995

Leminen.H, Int. J. of Women' s Health 2012

# Kombine Hormonal Kontraseptifler

- Oral kontraseptif hap, kontraseptif yama ve vajinal halkayı içeren kombine hormonal kontraseptifler:
  - mükemmel siklus kontrolü sağlar
  - menstruel kaybı azaltır
  - dismenoreyi iyileştirir

# Kombine Hormonal Kontraseptifler

- Progestin komponenti
  - Ovulasyon supresyonu sağlar ve ovaryen steroïdogenezi inhibe ederek endometrial atrofi yaratır
- Östrojen komponenti
  - Siklus kontrolü sağlar; endometriumu destekler
- Hastaların % 50-70'inde kanama miktarını azaltır

# Kombine Hormonal Kontraseptifler

- Kontrendikasyonları:
  - Tromboz veya inme öyküsü
  - Kontrolsüz hipertansiyon
  - Nörolojik semptomları olan migren
  - Koroner arter hastalığı
  - Karaciğer hastalığı
  - Meme kanseri öyküsü
- Kontrendikasyonlar genellikle estrojen bağlıdır

# Kombine Hormonal Kontraseptifler

- Kombine hormonal kontraseptifler, anormal kanaması olan ve kontrasepsiyon isteyen kadınlar için mükemmel bir tedavi seçeneği

# Oral Progestinler

- Medroksprogesteron asetat ve norethindrone (veya noretisteron) gibi siklik progestinler anovulatuvar kanamalarda sık kullanılır
- Kısa rejim (12-14 gün / ay)
- Bu rejim ile hastaların %50 sinde menstruel regularite sağlanır
- Endometriumu karşılanmamış estrojen etkilerinden korur
- Ancak luteal progesteron tek başına şiddetli menstrüel kanamalarda etkili değildir

# Oral Progestinler

- Uzun süre (5-26 gün) yüksek doz oral progestin ağır menstruel kanaması olan kadınlarda menstruel kan kaybını azaltmakta
- Uzun süre, siklik, oral 5mg NET 3 kez/gün 21 gün (5-26.günler) rejimi, LNG-RIA ile karşılaştırılmış,
  - Her iki grupta da ortalama kan kaybında anlamlı azalma saptanmış (%87) (azalma LNG-RIA grubunda daha fazla)



# Oral Progestinler

- Cochrane meta-analizi: 7 RKÇ
  - Menoraji tedavisinde Siklik luteal faz progesteron tedavisi, NSAİİ, traneksamik asit veya danazol tedavisinden daha az etkili
- Oral progesteronların ortak yan etkileri:
  - Memelerde hassasiyet
  - Sıvı retansiyonu
  - Kilo alımı
  - Baş ağrısı ve akne

# Siklik progesteron vs. NSAIDs

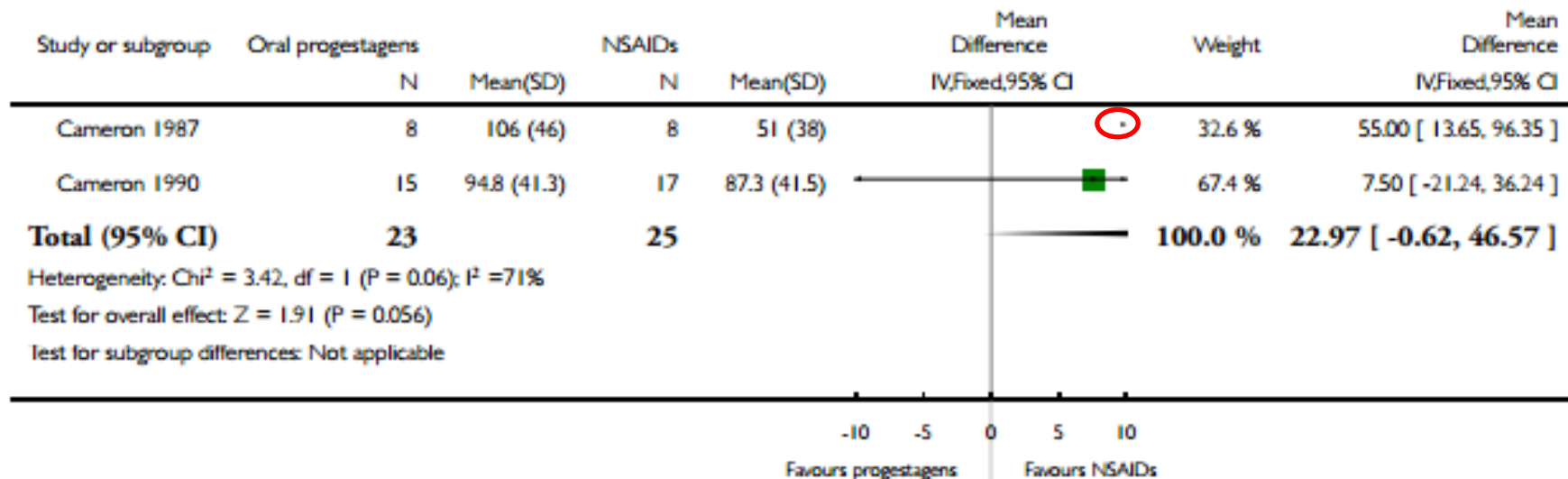


## Analysis 2.1. Comparison 2 Progestagen therapy (luteal phase only) versus NSAIDs, Outcome 1 Menstrual blood loss (alkaline haematin method).

Review: Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding

Comparison: 2 Progestagen therapy (luteal phase only) versus NSAIDs

Outcome: 1 Menstrual blood loss (alkaline haematin method)



# Siklik progesteron vs. Traneksamik asit



## Analysis 4.1. Comparison 4 Progestagen therapy (luteal phase only) versus tranexamic acid, Outcome 1 Menstrual blood loss (alkaline haematin method).

Review: Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding

Comparison: 4 Progestagen therapy (luteal phase only) versus tranexamic acid

Outcome: 1 Menstrual blood loss (alkaline haematin method)

Study or subgroup	Oral progestagens		Tranexamic acid		Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
Preston 1995	21	208 (135)	25	97 (89)	111.00 [ 43.54, 178.46 ]	100.0 %	111.00 [ 43.54, 178.46 ]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>21</b>		<b>25</b>			<b>100.0 %</b>	<b>111.00 [ 43.54, 178.46 ]</b>

Heterogeneity: not applicable  
 Test for overall effect:  $Z = 3.22$  ( $P = 0.0013$ )  
 Test for subgroup differences: Not applicable

-10   -5   0   5   10  
 Favours progestagens   Favours TXA

# Depo Enjektabl Progestin

- DMPA etkileri;
  - Ovulasyon ve overyan steroidogenez supresyonu
  - Estrojen aracılı endometrial stimulasyonunda azalma
  - Endometrial atrofi oluřturma
- Hastaların %50' si 1. sene sonunda amenoreik

# Depo-MPA

- Sık görülen yan etkiler:
  - Düzensiz kırılma kanaması ve lekelenme
  - Memelerde hassasiyet
  - Bulantı
  - Kilo alımı
  - Mood değişiklikleri
  - Kemik-mineral dansitesinde minimal azalma (reversibl)
- Anormal uterin kanamalarda DMPA etkisini inceleyen araştırma yoktur

# LNG-RIA (Mirena)

- Ciddi bir yapısal patoloji bulunmadığında, LNG-RIA menstruel kan kayıplarını ciddi oranda azaltır
- Dismenore ve endometriozise bağlı pelvik ağrıda da faydalı
- Salınım: 20 µg levonorgestrel/gün (0.4-0.6 nmol/L sistemik dolaşıma karışır)
- Direkt olarak endometriuma etki ile endometrial atrofi oluşturur ve uterin vasküler dansiteyi azaltır

# Mirena

- Menstruel kan kaybında azalma;
  - ilk 3 ay %86
  - 12 ay sonunda %97
- Hb ve serum ferritin düzeylerinde artma
- 1 sene sonunda hastalar %20-80 aralığında amenoreik olurlar

# Mirena

- LNG-RİA ile hormonal kontraseptifleri karşılaştıran çalışma yok
- NSAİİ ve traneksamik asit tedavisinden daha etkili bulunmuş
- Cerrahi tedavilerle karşılaştırılmış ve endometrial destrüksiyon ve özellikle histerektomi menstruel kan kaybını azaltmada daha etkili olsa da, LNG-RİA hayat kalitesini iyileştirmektedir (Cochrane analiz)



# Mirena

- LNG-RİA ya bağlı en yaygın yan etkiler :
  - Düzensiz kanama ve lekelenme
  - Kramplar
  - Hormonal yan etkiler: memelerde hassasiyet, mood değişiklikleri, akne
- Yan etkiler genelde orta düzeyde, bu semptomlara bağlı tedaviyi bırakma oranı: %1-2

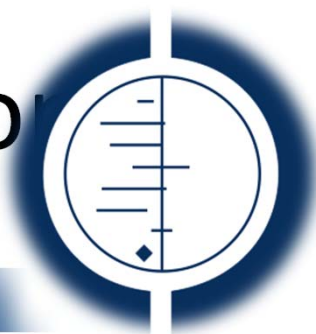
# Mirena

- Uygulama sonrası düzensiz kanama sıktır, tipik olarak zamanla azalır, hastayı bilgilendirmek önemli...
- Düzensiz aşırı kanama oranı;
  - ilk ay %20 ye
  - 3 ay sonra %3 e geriler

# Mirena

- Kontrendikasyonları sınırlı sayıdadır
- Yerleştirme sırasında perforasyon riski % 0.1
- Atılma riski 5 yılda 1/20
- Ciddi immünsupresif ve cinsel yolla bulaşan hastalık açısından yüksek riskli kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır
- PID riski :
  - Yerleştirmeden sonraki ilk 20 gün en yüksek
  - Düşük risk grubunda %1

# Mirena vs Siklik progesteron



## Analysis 5.1. Comparison 5 Progestagen therapy (luteal phase only) versus progesterone releasing IUS, Outcome 1 Menstrual blood loss (alkaline haematin method).

Review: Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding

Comparison: 5 Progestagen therapy (luteal phase only) versus progesterone releasing IUS

Outcome: 1 Menstrual blood loss (alkaline haematin method)

Study or subgroup	Oral progestagens		Progesterone IUS		Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
Cameron 1987	8	106 (46)	8	55 (10)	51.00 [ 18.38, 83.62 ]	100.0 %	51.00 [ 18.38, 83.62 ]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>8</b>		<b>8</b>			<b>100.0 %</b>	<b>51.00 [ 18.38, 83.62 ]</b>

Heterogeneity: not applicable  
 Test for overall effect:  $Z = 3.06$  ( $P = 0.0022$ )  
 Test for subgroup differences: Not applicable

-10   -5   0   5   10  
 Favours progestagens   Favours prog IUS

# Danazol

- Sentetik  $17\alpha$ - etinil testosteron derivesi
- Pituitar-ovary aksının supresyonu ile overyan steroidogenezi inhibe ederek endometrial atrofiye neden olur
- Menstruel kan kaybında %80 oranında azalma
- Doz: 100-400 mg/gün
- Yüksek dozlar kanama kontrolünde daha etkili
- %20 hastada amenore
- Diğer medikal tedavilere oranla daha fazla yan etki: kilo alımı, akne, androjenik etkiler

# Danazol vs. Plasebo

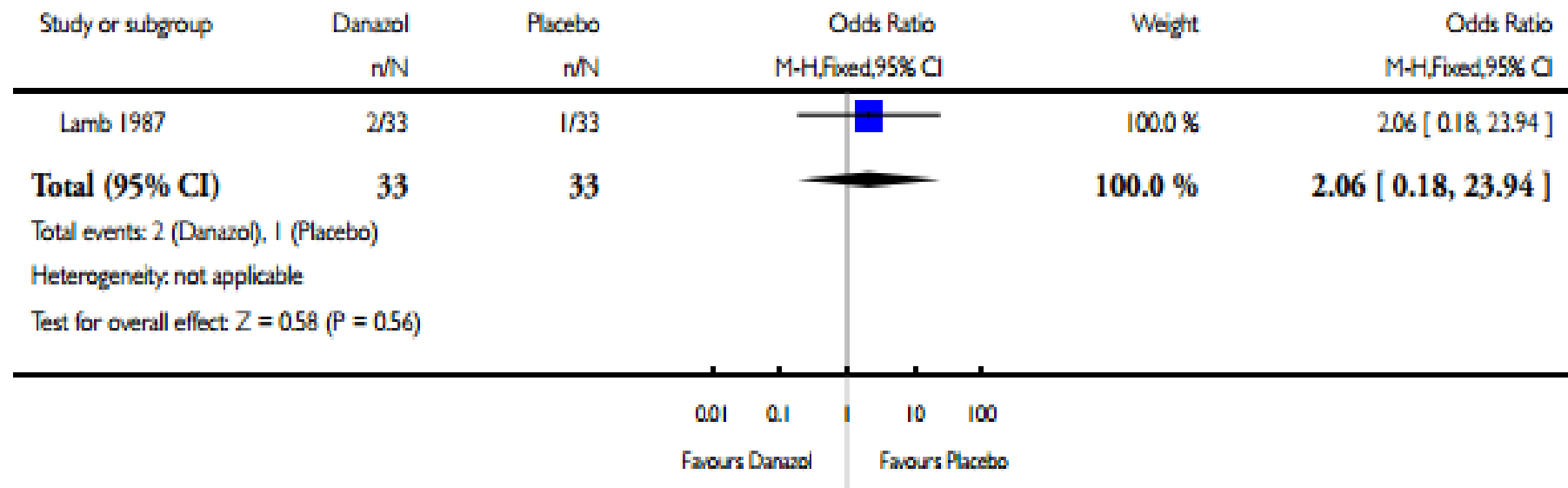


## Analysis 1.1. Comparison 1 Danazol versus placebo, Outcome 1 Withdrawals due to side effects up to 3rd month.

Review: Danazol for heavy menstrual bleeding

Comparison: 1 Danazol versus placebo

Outcome: 1 Withdrawals due to side effects up to 3rd month



# Siklik progesteron vs. Danazol

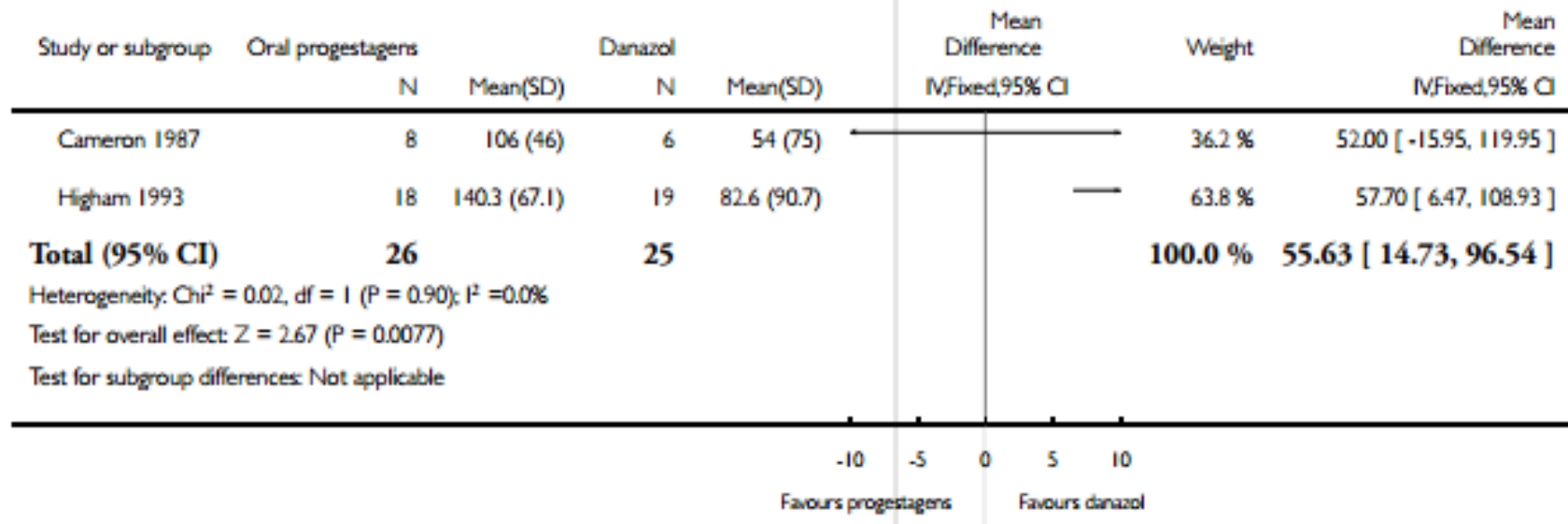


## Analysis 3.1. Comparison 3 Progestagen therapy (luteal phase only) versus danazol, Outcome 1 Menstrual blood loss (alkaline haematin method).

Review: Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding

Comparison: 3 Progestagen therapy (luteal phase only) versus danazol

Outcome: 1 Menstrual blood loss (alkaline haematin method)



# GnRH agonistleri

- Reversibl hipogonadal durum oluşturur
- Premenapozal kadınlarda 3-4 hafta içerisinde endometrial atrofi ve amenore
- Menorajiyi % 80 azaltır
- Adenomyozis ve endometriozise bağlı dismenorede azalma
- Uzun süre GnRH kullanımının yan etkileri
  - Kemik ağrıları
  - Kemik dansite kaybı
  - Hipoestrojenik etkiler: sıcak basması, gece terlemesi, vajinal kuruluk
- Add-back terapi: düşük doz E2+P4 (>6 ay GnRH kullanımı varsa)



# GnRH agonistleri

- GnRH agonistleri uterus ve leiomyom boyutlarını %60 azaltır
- Anormal kanamalarda uzun süreli tedavi diğer medikal ve cerrahi tedaviler kontrendike ise uygulanmalıdır
- Hastalar GnRH enjeksiyonu sonrası olası 'flare-up' etki veya semptomların şiddetlenmesi hakkında bilgilendirilmelidir

# GnRH agonistleri ve antagonistleri

- Hastaların tedaviye uyumu % 90
- GnRH agonistleri flare up etkisi ile kullanımından 2 hafta sonra anormal uterin kanamaya yol açabilmektedir
- GnRH agonistlerinin flare up etkisinden korunmak amacı ile GnRH antagonistleri kullanılabilir

# Sonuçlar

- Anormal uterin kanamalarda, pelvik malignensiler ve patolojiler dışlandıktan sonra ilk basamak tedavi medikal tedavi olmalıdır
- Medikal tedavinin hastanın terapotik hedeflerine, kontrasepsiyon istemine, altta yatan medikal şartlara ve yan etki toleransına göre seçilmesi, tedavi başarısını maksimize edecektir

# Sonuçlar

- NSAİİ ve anti-fibrinolitikler gibi non-hormonal seçenekler siklik ağır menstruel kanamayı tedavisinde etki olabilir
- Kombine oral kontraseptif haplar, depo medroksiprogesteron asetat ve LNG-rahim içi sistem menstruel kanamayı önemli ölçüde azaltır ve kontrasepsiyon isteyen kadınların tedavisinde kullanılmalıdır

# Sonuçlar

- Siklik luteal-faz progesteronler kan kaybını azaltmada etkili değildir ve ağır menstruel kanamanın spesifik tedavisinde kullanılmamalıdır
- Danazol ve GnRH agonistleri menstruel kanamayı azaltır ve diğer medikal tedaviler başarısız ve kontrendike olduğunda kullanılabilir
- GnRH tedavisini 6 aydan uzun süre alan kadınlara add-back tedavisi eklenmelidir