

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ANORMAL UTERUS KANAMALI ADOLESANLARDA KOMBİNE  
ORAL KONTRASEPTİF İLE ÖSTROJENLİ TRANSDERMAL  
YAMA VE ORAL PROGESTERON KOMBİNE TEDAVİSİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Hasan Bora ULUKAPI**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2021**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ANORMAL UTERUS KANAMALI ADOLESANLARDA KOMBİNE**  
**ORAL KONTRASEPTİF İLE ÖSTROJENLİ TRANSDERMAL**  
**YAMA VE ORAL PROGESTERON KOMBİNE TEDAVİSİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Hasan Bora ULUKAPI**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları**  
**Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Prof. Dr. Enver ŞİMŞEK**

**ESKİŞEHİR**  
**2021**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI****T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Hasan Bora ULUKAPI'ya ait "Anormal Uterus Kanamalı Adolesanlarda Kombine Oral Kontraseptif ile Östrojenli Transdermal Yama ve Oral Progesteron Kombine Tedavisinin Karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: ...../...../.....

Jüri Başkanı Prof. Dr. Enver ŞİMŞEK  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Koray HARMANCI  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Erdal EREN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .....  
Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danışman hocam Prof. Dr. Enver ŞİMŞEK'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Ulukapı, H. B. Anormal Uterus Kanamalı Adolesanlarda Kombine Oral Kontraseptif ile Östrojenli Transdermal Yama ve Oral Progesteron Kombine Tedavisinin Karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021.**

Anormal uterus kanaması (AUK) adolesanlarda sıklıkla görülen bir şikayettir. Ovulatuvar disfonksiyon (AUK-O), anormal uterus kanamasının en sık sebebidir. Adolesanlarda AUK-O'nun en sık sebebi olan idiyopatik ovulatuvar disfonksiyon, sıklıkla anemiye veya hayat kalitesinde bozulmaya sebep olması nedeniyle tedavi gerektirmektedir. Bu çalışmada 2017-2021 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerinde idiyopatik ovulatuvar disfonksiyon nedeniyle 6 ay boyunca takip ve tedavi edilen, 30 µg etinil östradiol/3 mg drospirenon kombine oral kontraseptif (EEDRSP) veya 1,95 mg 17β-östradiol transdermal yama ve 5 mg oral medroksiprogesteron asetat kombine tedavisini (EMPA) almış 30 hasta, hastane kayıtları taranarak çalışmaya dahil edilmiştir. EEDRSP grubunda, tedavinin ilk altı ayında %26,6 hastada ara kanama, %20 hastada karın ağrısı, %13,3 hastada bulantı-kusma, %6,7 hastada baş ağrısı şikayetleri görülürken, EMPA grubunda %53,3 hastada ara kanama, %40 hastada karın ağrısı, %13,3 hastada bulantı-kusma ve %13,3 hastada baş ağrısı şikayetleri görülmüştür. EEDRSP tedavisiyle daha az yan etki görülmekle beraber herhangi bir tedavi grubunda tedaviyi kesmeye sebep olacak şiddette ağır yan etkiler görülmemiştir. EEDRSP tedavisi EMPA tedavisine göre ilaç uyumu ve hasta memnuniyeti daha yüksek bir tedavi olarak görülmüştür. Her iki tedaviyle de ilk iki ay içerisinde menstrüasyonun düzene girdiği görülmüştür fakat EEDRSP grubunda %6,6, EMPA grubunda ise %20,0 hastanın şikayetleri tedavi kesildikten sonraki üç ay içerisinde tekrarlamıştır. Adolesan dönemde HHO aksının immatür olması çok çeşitli klinik durumlarla başvurulara sebep olmakta ve tedavi seçimini güçleştirmektedir. Hayatı tehdit etmeyen fakat hayat kalitesini düşüren yan etkiler göz önünde bulundurulmalı ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Anormal uterus kanaması, adolesan, ovulatuvar disfonksiyon, kombine oral kontraseptif, transdermal östrojen yama, progestin

## ABSTRACT

**Ulukapı, H. B. Comparison of Combined Oral Contraceptives, and Transdermal Estrogen Patch Combined with Oral Progesterone in Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases in Medicine Thesis, Eskişehir, 2021.**

Abnormal uterine bleeding (AUB) is a frequent complaint in adolescents. Ovulatory dysfunction (AUB-O) is the most common etiology of AUB. Idiopathic ovulatory dysfunction, which is the most common reason for AUB-O in adolescents, may cause anemia and a significant decrease in quality of life and require hormonal treatment. Thirty patients who were treated with either 30 µg ethinyl estradiol/3 mg drospirenone combined oral contraceptive (EEDRSP) or 1,95 mg 17β-estradiol transdermal patch and 5 mg oral medroxyprogesterone acetate combined treatment (EMPA) for six months in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Pediatrics between years 2017 and 2021 were enrolled in our study using hospital archives. In the first three months of treatment, 26.6% of patients reported intermenstrual bleeding, 20% reported abdominal pain, 13.3% reported nausea-vomiting, and 6.7% reported headaches in the EEDRSP group, while 53.3% of patients reported intermenstrual bleeding, 40% reported abdominal pain, 13.3% reported nausea-vomiting and 13.3% reported headaches in the EMPA group. No major side effects were reported to cause cessation of treatment in any treatment group, but fewer mild side effects were reported in the EEDRSP group. EEDRSP treatment had better treatment compliance and satisfaction. Menstrual irregularity stopped after two months of treatment in both groups, but 6.6% and 20.0% of patients reported that AUB repeated within three months of treatment cessation in EEDRS and EMPA groups, respectively. Immaturity of the hipotalamo-pituitary-ovarian axis in adolescence can present with a wide range of symptoms and proves challenging to choose the proper treatment regimen. Mild side effects that may lower quality of life should be considered when selecting the appropriate treatment, and patients must be informed.

**Keywords:** Abnormal uterine bleeding, adolescent, ovulatory dysfunction, combined oral contraceptive, transdermal estrogen patch, progestin

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hipotalamo-Hipofiz-Ovaryen Aks	2
2.1.1. Fetal Dönemde HHO Aksın Gelişimi	3
2.1.2. GnRH Puls Jeneratörü	4
2.1.3. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)	5
2.1.4. Hipofizer Gonadotropinler	6
2.1.5. Overler ve Seks Steroidleri	8
2.2. Puberte	11
2.2.1. Adrenarş	11
2.2.2. Pubertenin Tetiklenmesi	11
2.2.3. Diferansiyel Duyarlılık, Gonadostat Hipotezi ve Santral İnhibisyon	12
2.2.4. İlk Menstrüasyon ve Menarş	13
2.2.5. İlk Ovulasyon	13
2.3. Menstrüal Döngü	13
2.3.1. Foliküler Faz	14
2.3.2. Ovulasyon	14
2.3.3. Luteal Faz	15
2.4. Anormal Uterus Kanaması	16
2.4.1. Etiyoloji	16
2.4.2. Ovulatuvar disfonksiyon (AUK-O)	18
2.4.3. Primer ovaryen yetmezlik (POY)	21



2.4.4. Tedavi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Olgular	27
3.2. İstatistiksel Yöntem	28
3.3. Etik Kurul Onayı	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	37
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	46
Ek: Veri toplama Formu	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AUK	Anormal uterus kanaması
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
CPA	Siproteron asetat
DHEA-S	Dihidroepiandrosteron sülfat
DNA	Deoksiribonükleik asit
DRSP	Drospirenon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DUK	Disfonksiyonel uterus kanaması
E1	Östron
E2	Östradiol
E2V	Östradiol valerat
E3	Östriol
E4	Östetrol
EE	Etil östradiol
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu
FSH	Folikül stimülan hormon
GABA	Gama aminobütirik asit
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
GSD	Gestoden
hCG	İnsan koryonik gonadotropin
HHO aks	Hipotalamo-hipofizer-ovaryen aks
KNDy	Kisspeptin, nörokinin B, dinorfin A
KOK	Kombine oral kontraseptif
LH	Lüteinizan hormon
LNG	Levonorgestrel
LOOP	<i>Luteal out of phase</i>
MSN	Mestranol
MPA	Medroksiprogesteron asetat

NET	Noretisteron
NGM	Norgestimat
mRNA	Haberci ribonükleik asit
P450scc	<i>Cytochrome pigment 450 nm cholesterol side-chain cleavage</i> Sitokrom P450 kolesterol yan zincir ayırma enzimi
POY	Primer ovaryen yetmezlik
StAR	Steroidojenik akut regülatör protein
TSH	Tiroid stimülan hormon
VTE	Venöz tromboemboli
17-OH-P	17-hidroksiprogesteron
17 $\beta$ -E2	17 $\beta$ -östradiol
17 $\beta$ -HSD1	17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 1
3 $\beta$ -HSD2	3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Hipotalamo-hipofiz-ovaryen aks.	2
2.2. Overde folikül gelişim basamakları.	4
2.3. Kisspeptin nöronları ile LH salınımının GnRH üzerinden kontrolü.	5
2.4. GnRH'nın amino asit dizisi.	5
2.5. Gonadotropinlerin yaşam boyu seyri.	7
2.6. İki hücre - iki gonadotropin modeli.	9
2.7. Gonadostat hipotezi.	12
2.8. Pulsatil GnRH salınımı ile menstrüal döngünün yönetimi.	14
2.9. Dominant folikül seçimi.	15
4.1. Hastaların başvuru anındaki ŞMK ağırlığına göre dağılımı.	30
4.2. Tedavinin 0-3 ve 3-6 ayları arasında bildirilen yan etkiler.	33

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2.1. PALM-COEIN sınıflaması.	17
2.2. Adolesanlarda patolojik anovulasyon sebepleri.	19
2.3. Endokrin hastalıklarda menstrüal bozukluklar.	20
2.4. Progestajenlerin sınıflaması ve seçili örnekler.	24
4.1. Hastaların başvuru anındaki genel özellikleri.	29
4.2. Hastaların başvuru şikayetleri.	30
4.3. Hastaların laboratuvar özellikleri.	31
4.4. Tedavi gruplarında menstrüasyon düzeninin sağlanma süreleri (ay).	31
4.5. Tedavi gruplarında menstrüasyon düzeninin sağlanma süreleri (döngü).	32
4.6. Tedavi gruplarında menstrüasyon miktarının kontrol altına alınma süreleri.	32
4.7. Başvurudaki menstrüasyon süresi ve ara kanama bildiren hasta sayısı.	35
4.8. Başvurudaki menstrüasyon miktarı ile ara kanama ve baş ağrısı bildiren hasta sayılarının karşılaştırması.	35
5.1. AUK tedavisi sürecindeki şikayetlerin değerlendirildiği çalışmalar.	38
5.2. Benzer çalışmalarda tedavi başarısı.	39

## 1. GİRİŞ

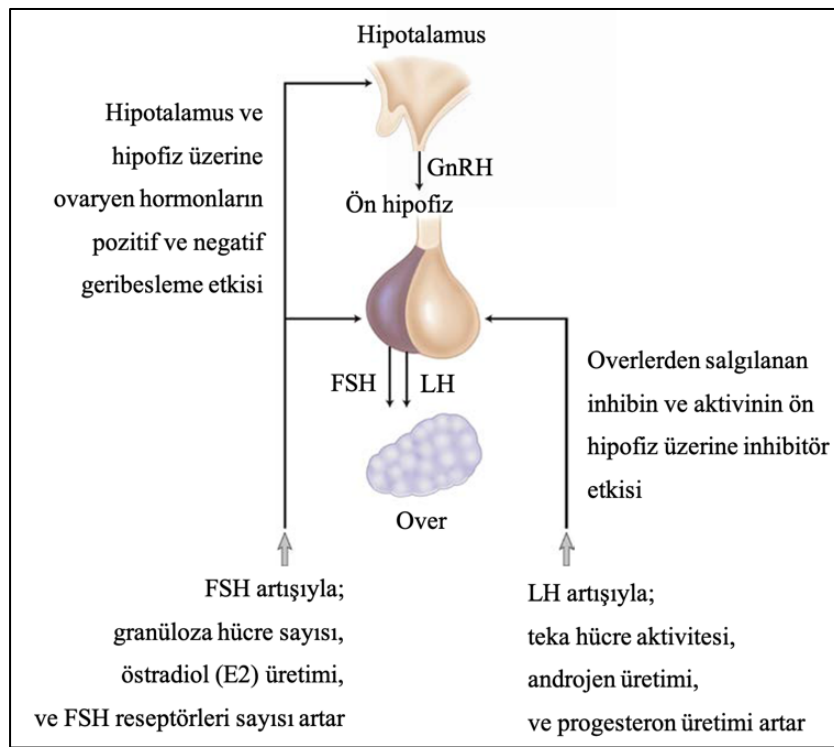
Kızlarda puberte başlangıcından ovulatuvar menstruasyonların görüldüğü döneme geçiş süreci hipotalamus-hipofiz-gonad aksının olgunlaşması ile ilişkilidir (1). Normal puberte seyrinde hipotalamus-hipofiz-gonad aksında sapmalar, normal menstrüel siklusun aksaması ile sonuçlanır (2, 3). Bu bozukluklardan birisi de anormal uterus kanamalarıdır (AUK). AUK tanımı içerisinde farklı klinik tablolar yer almaktadır. Menarştan sonra ilk yıllarda 45 günden daha uzun aralıklarla menstrual kanama olmasına ya da yılda 9 ve daha az siklus görülmesi oligomenore, 80 ml üzeri ya da 7 günü geçen düzenli menstrual kanama olması menoraji (hipermenore), düzensiz sık aralıklarla ve uzun süreli kanamalar ise menometroraji olarak adlandırılmaktadır (1-3). 2011'de Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*; FIGO) tarafından etiyojoloji ve tanımları netleştirmek ve akılda kalıcılığı artırmak adına PALM-COEIN kısaltmalı yeni bir sınıflama yapılmıştır (4). Bu sınıflamaya göre PALM kelimesinin harfleri yapısal sebepleri gruplandırırken, COEIN kelimesinin harfleri ise yapısal olmayan sebepleri gruplandırmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre AUK-O, ovulatuvar disfonksiyonu tanımlar (4). Ovulatuvar disfonksiyonun etiyojisi çoğu durumda belirlenemezken sıklıkla endokrinopatiler sorumlu tutulmaktadır. Bunlar polikistik over sendromu, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, obezite, anoreksi, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi durumlardır (4). AUK tedavisinde farmakolojik ve cerrahi seçenekler mevcuttur. Hormon içeren farmakolojik tedavi seçeneklerinde kombine (östrojen ve progesteron birlikte içeren) oral kontraseptifler (KOK), sadece progesteron içeren yöntemler (oral, kas içine enjekte edilerek, cilt altı implant veya rahim içi araç ile birlikte) ve sadece östrojen içeren yöntemler (transdermal yama) mevcuttur (5). Hormonal tedavilerin kontraseptif etkinlikleri (Pearl indeksleri) üzerine birçok çalışma bulunmakla birlikte iki tedavi seçeneğinin kombinasyonunun AUK üzerine etkinliğiyle ilgili adolesanlarda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile idiyopatik ovulatuvar disfonksiyonu olan adolesanlarda kombine oral kontraseptif tedavisinin östrojenli transdermal yama ve oral progesteron tedavileriyle etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipotalamo-Hipofiz-Ovaryen Aks

Pubertenin başlangıcı ve devamında ovulasyonun kontrolü ile kadın üreme sisteminin yönetimi hipotalamo-hipofiz-ovaryen (HHO) aks ile sağlanır. Gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin döngüsel salınımı birçok faktör ile kontrol altındadır. Bu aksın gelişimi ve farklılaşması fetal hayatta başlar. Fetal hayatta aktif olan aks, doğumda duraksadıktan sonra erken süt çocukluğu döneminde tekrar aktive olur ve minipuberte dönemi yaşanır. 2 ila 8-9 yaşları arası jüvenil duraklama döneminde sessiz kalan aks yeniden aktive olarak puberteyi başlatır (6). Hipotalamustaki gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronları, ön hipofizdeki lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) salgılayan gonadotrop hücreler ile overlerdeki seks steroidlerinin (östrojen ve progesteron) salınımını sağlayan granüloza ve teka hücreleri bu aksın temel elemanlarıdır. Merkezi elemanların periferi uyarması ve periferden gelen negatif veya pozitif geri beslemenin etkileşimi bu aksı oluşturur (Şekil 2.1) (7).



Şekil 2.1. Hipotalamo-hipofiz-ovaryen aks (7).

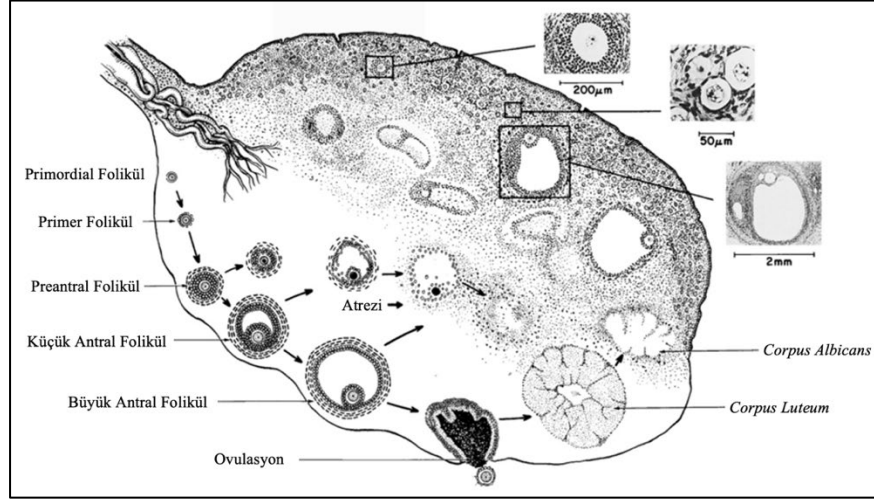
### 2.1.1. Fetal Dönemde HHO Aksın Gelişimi

İlk olarak beynin dışında, olfaktör plakta diferansiye olan GnRH salgılayan nöronlar, uzun bir migrasyon sonrası median bazal hipotalamusa yerleşir ve median eminense uzanırlar (8). Yaklaşık 10. gestasyon haftasında hipotalamusta belirgin miktarda GnRH bulunur (9).

Ön hipofiz, gestasyonun 4 ila 6. haftalarında, 6 kranial plaktan biri olan hipofiz plağından gelişmeye başlar ve oral ektodermin kalınlaşmasıyla belirir. Ön hipofizin hücrel diferansiyasyonu kademeli olarak başlar ve en son olarak gonadotrop hücrelerin oluşması ile tamamlanır (10). Hipotalamo-hipofizer portal venöz sistem fetal hayatta 19 ila 20. gestasyon haftasında oluşumunu tamamlar ve bununla birlikte gonadotropinlerde ve ovaryen seks steroidlerinde bir artış izlenir. Bu artış germ hücrelerinin ve foliküllerin gelişimini stimüle eder (11).

Overler ürogenital kabarıklıktan diferansiye olurlar. Primitif germ hücreleri gestasyonun ilk ayında yolk kesesi endoderminden overlere göçer. Bu hücreler mitozu uğrayarak oogonyaları oluşturur. Oogenezise uğrayan oogonyalar mayozun profazının diploten evresine girerek primer oositleri oluşturur. Oositler gestasyonun 16. haftasında granüloza hücreleri ile çevrelenir ve primordial foliküller oluşur. Granüloza hücreleri kübik bir şekil aldıktan sonra bu foliküle primer folikül adı verilir. Primordial ve primer foliküller, overin dinlenme fazında olan ana germ hücre deposunu oluştururlar. Gestasyonun 20. haftasında overlerdeki oosit sayısı maksimum sayıya ulaşarak 6-7 milyonu bulur. Teka hücre tabakasıyla ve prolifer olmuş bir granüloza hücre tabakasıyla çevrili sekonder ve preantral foliküller ise gestasyonun 24 ila 26. haftalarında oluşur. Gestasyonun sonlarına doğru granüloza hücre tabakası *cumulus oophorus* formunu alır ve antral foliküller oluşur. Gestasyonun sonunda bir overde sadece 1-2 adet antral folikül bulunmakla beraber yaklaşık 2 milyon aktif folikül izlenir (Şekil 2.2) (6, 12).





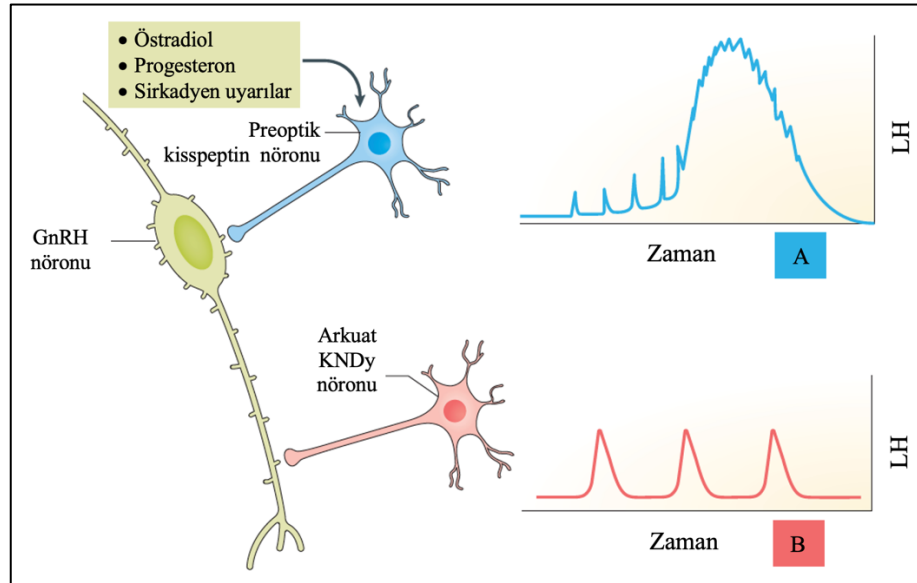
**Şekil 2.2.** Overde folikül gelişim basamakları (12).

### 2.1.2. GnRH Puls Jeneratörü

LH ve FSH salınımı, ve dolayısıyla menstrüasyonun kontrolü GnRH'nın pulsatil salınımı ile sağlanır.

GnRH salınımı özel GnRH nöronları tarafından gerçekleşir. Bu nöronlar migrasyonu sırasında medial bazal hipotalamus ve preoptik alana yayılırlar. Hem aksonal hem dendritik özellik gösteren dendronları bulunur. Dendronları, komşu hücre gövdelerine sarılı şekilde gelip *median eminense* uzanır (13, 14).

GnRH nöronları, özellikle bir GnRH puls jeneratörü görevi yapan arkuat nükleusta yer alan KNDy (kisspeptin, nörokinin B, dinorfin A) nöronları (diğer adıyla kisspeptin nöronu) tarafından senkronize ve pulsatil olarak GnRH salgılamaları sağlanacak şekilde yönetilir (15-17). Böylece pulsatil bir gonadotropin salınımı da sağlanmış olur (Şekil 2.3-B) (14).



**Şekil 2.3.** Kisspeptin nöronları ile LH salınımının GnRH üzerinden kontrolü (14).  
**A:** Preoptik alandaki kisspeptin nöronlarının GnRH nöronlarının gövdesini uyardıkları sonucu preovulatar GnRH-LH piki izlenir. **B:** Arkuat nükleustaki kisspeptin nöronlarının (KNDy nöronları) GnRH nöronlarını distal dendronlarından pulsatil kisspeptin salınımı ile uyardıkları sonucu pulsatil GnRH-LH salınımı sağlanır.

### 2.1.3. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)

GnRH, HHO aks üzerinden gametogenez ve gonadal steroidogenez yöneten ana nöropeptiddir. Sekizinci kromozom üzerindeki tek bir gen kopyasından 92 amino asitlik bir prohormon olarak üretildikten sonra 10 aminoasitlik bir dekapeptid olarak asıl formuna kırpılır (Şekil 2.4) (18).



**Şekil 2.4.** GnRH'nin amino asit dizisi (19, 20).

İnsanlarda ve birçok diğer memeli hayvanda GnRH iki farklı formda üretilir. Fonksiyonu daha iyi anlaşılan ve hipotalamustan salınarak hipofizdeki gonadotropinlerin salınımını uyarıcı formu GnRH I'dir. GnRH II ise vücutta beyin de dahil olmak üzere birçok yerde bulunur ve insanlar için fonksiyonu tam olarak

anlaşılamamıştır. Hayvanlarda ilkel üreme davranışının kontrolünü yönettiği düşünülmektedir (21).

GnRH, gonadotrop hücrelerin membranında bulunan bir G-protein ilişkili transmembran protein olan GnRH reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir (22).

#### 2.1.4. Hipofizer Gonadotropinler

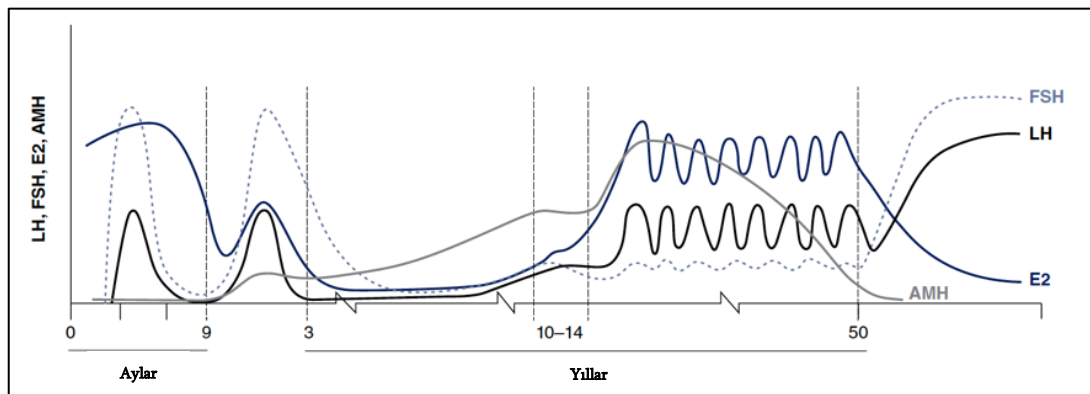
FSH ve LH, ön hipofizin gonadotrop hücrelerinden salgılanır. Bu hücreler ön hipofiz hücre topluluğunun %7-10'unu oluşturur. Gonadotrop hücrelerin çoğu hem FSH hem de LH üretir ve salgılar. Her iki gonadotropin de  $\alpha$  ve  $\beta$  alt ünitelerinden oluşur. 92 amino asitten oluşan  $\alpha$  alt üniteleri ortaktır. Bu alt ünite ayrıca insan koryonik gonadotropin (hCG) ve tiroid stimulan hormon (TSH) ile de ortaktır. FSH $\beta$  ve LH $\beta$  olacak şekilde sırasıyla 110 ve 121 amino asitten oluşan iki ayrı  $\beta$  alt üniteleri vardır. Tüm alt ünitelerin gen ekspresyonu hücre membranındaki tip I GnRH reseptörü ile tetiklenen sinyal yollarıyla uyarılır (23). Gonadotrop hücrelerdeki GnRH reseptörleri sürekli bir GnRH salgılanması durumunda *down-regülasyona* uğradığından GnRH etkisi azalır, bu sebeple salınımları için GnRH'nın pulsatil salınımı gereklidir (18). Alt üniteler dimerize olduktan sonra glikozilasyona uğrarlar ve salgı granüllerinde depolanırlar (23).

FSH ve LH sentezi ve salınımı için ana uyaran ortak olarak GnRH olsa da, gonadotropinler ovulatuvar döngünün farklı dönemlerinde birbirinden farklı miktarlarda salınmaktadır. Erken foliküler fazda FSH salınımı ön planda olup, geç foliküler fazda LH ön plana çıkar. Bu diferansiyel salınım paterni foliküler matürasyon, ovaryen steroid üretimi ve ovulasyon için önemlidir. GnRH'nın FSH salınımı üzerine etkisi LH salınımı üzerine olan etkisinden oldukça azdır (21). GnRH'nın yavaş frekansla salınımı FSH salınımını artırırken hızlı frekanslardaki GnRH salınımı ise LH salınımını artırır (24).

Yine hipofizden salgılanan aktivinler FSH $\beta$  alt ünitesi ekspresyonunun güçlü bir uyarandır. Overlerde üretilen inhibinler ise aktivin reseptörlerini bloke ederek FSH üretimini baskılar. Her ikisi de granüloza hücrelerinden salınan inhibin A ve B olmak üzere iki tip inhibin bulunmaktadır. İnhibin A, dominant folikül büyüdükçe preovulatuvar süreçte pik yapar, ovulasyon sonrası ise korpus luteumdan salınarak ikinci bir pik yapar ve sonrasında azalır. Dominant folikülden inhibin A ve östrojen

salınımı hem LH hem de FSH tarafından uyarılır. İnhibin B, özellikle küçük antral foliküllerden salınır ve foliküler fazda granüloza hücrelerinin artmasıyla üretimi artar. Hipofizden salgılanan follistatin ise aktivine bağlanarak reseptörlerine tutunmasını engeller. Östradiolün gonadotropinler üzerine inhibitör etkisi esas olarak hipotalamik GnRH'nın baskılanması üzerinden olsa da östrojenin gonadotrop hücreler üzerine direkt inhibitör etkisi de gösterilmiştir. Ayrıca östrojenin kanda uzun süre yüksek seviyede kalması ile GnRH salınımı üzerine pozitif geri besleme mekanizması da açığa çıkmakta ve preovulatuvar LH piki görülmektedir. Progesteron ise östrojenin hipotalamik progesteron reseptör sayısını artırması sonrası KNDy nöronları üzerinden dinorfin ile etkisini gösterir ve GnRH'yı baskılayarak gonadotrop sekresyonunu azaltır. Bunlara ek olarak hem östrojenin hem de progesteronun gonadotrop hücreler üzerinde direkt olarak uyarıcı etkisi gösterilmiştir (21, 25).

HHO aks ile düzenlenen LH ve FSH salınımı fetal hayattan itibaren kompleks mekanizmalarla aktive ve inhibe olur. Fetal hayatta GnRH nöronlarının hipofizdeki gonadotrop hürelere ulaşması sonrası ilk gonadotropin piki görülür, östrojen ile negatif geri besleme sistemi olgunlaştıktan sonra doğuma doğru gonadotropin seviyeleri düşer. Doğumla birlikte plasental östrojenin inhibitör etkisinin kaybolmasıyla minipuberte olarak isimlendirilen bir gonadotropin piki izlenir. GnRH puls jeneratörünün santral inhibisyonu nedeniyle 2 ila 8-9 yaşları arası juvenil duraksama döneminde gonadotropinler düşük seviyelerde izlenir. Sonrasında, GnRH'nın pulsatil salınımının aktive olmasıyla puberte sonrası her menstrüasyon ile dalgalanan gonadotropin seviyeleri görülür. Menopoz sonrası östrojen düşük seviyelerde olduğundan gonadotropinler yüksek seyrederek (Şekil 2.5) (6, 7).



Şekil 2.5. Gonadotropinlerin yaşam boyu seyri (6).

### 2.1.5. Overler ve Seks Steroidleri

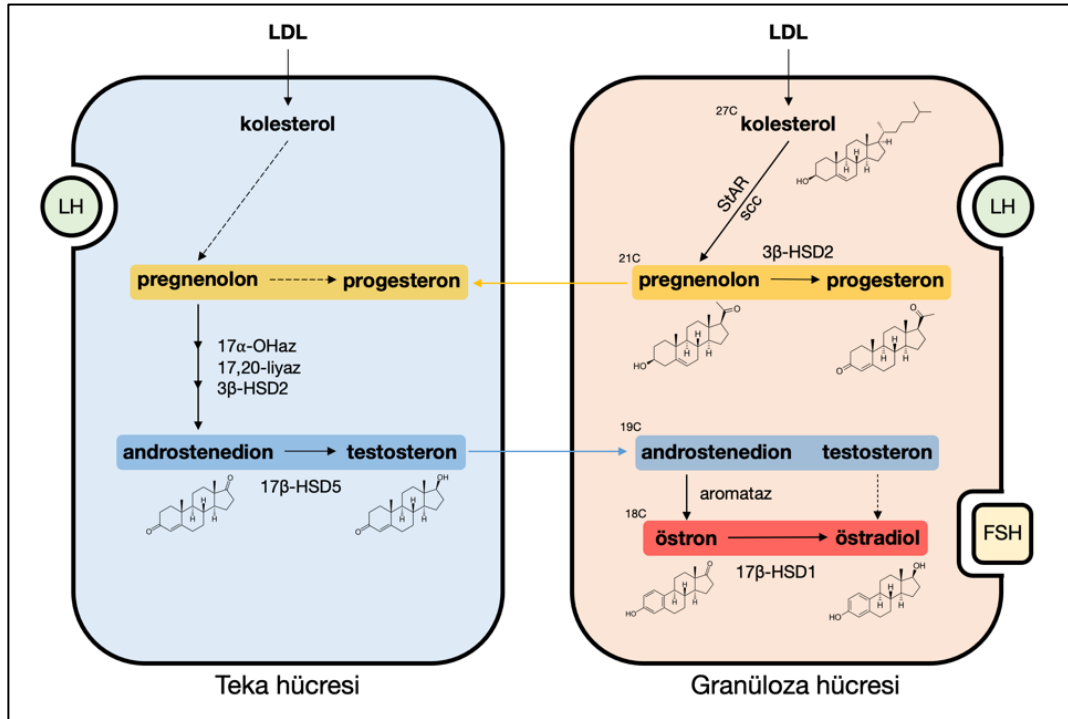
Seks steroidleri overdeki foliküllerde farklı dönemlerde farklı oranlarda olmak üzere kolesterol üzerinden sentezlenir. Antral folikülde belirginleşen teka interna ve granüloza hücreleri steroidojenik hücrelerdir. Bu iki hücrenin gonadotropinlerden etkilenerek spesifik seks steroidlerini üretmesi “iki hücre - iki gonadotropin modeli” (Şekil 2.6) olarak adlandırılmıştır (12, 26).

LH hem teka interna hem de granüloza hücreleri üzerinde etkilidir. LH salınımına cevap olarak, teka interna ve granüloza hücrelerindeki steroidojenik akut regülatör protein (StAR) dış mitokondrial membrandaki kolesterolün iç mitokondrial membrana hızlı akışını sağlar. Bu sayede kolesterol, sitokrom P450 kolesterol yan zincir ayırma enzimine (P450scc) ulaşır ve steroidogenez başlar. Bu basamak steroidogenezin hız sınırlayıcı basamağıdır ve dakikalar içinde gerçekleşir (12, 27).

Dominant folikül büyüdükçe LH reseptör sayısı artan granüloza hücrelerindeki P450scc miktarı da belirgin olarak arttığından, kolesterolün mitokondri iç membranında pregnenolon ve progesterona dönüşümü daha çok bu hücrelerde olur. Bu 21 karbonlu steroidler, sonrasında teka interna hücrelerine aktarılır (27) çünkü granüloza hücrelerinde  $17\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi yoktur ve steroidogenez bu basamakta tıkanır (28).

Teka interna hücrelerinde steroidogenezin bir dizi basamak şeklinde endoplazmik retikulumda ilerlemesiyle androstenedion ve testosteron üretilir (27). Androstenedion ön planda olmak üzere, bu iki androjen difüzyon ile foliküler sıvıya geçer (29) çünkü bu hücrelerde yeterli aromataz aktivitesi yoktur (27).

Foliküler sıvıdan granüloza hücrelerine alınan androjenler FSH uyarımına bağlı olarak aromataz ile östron (E1) ve östradiole (E2) çevrilir. Ayrıca granüloza hücrelerine ulaşan ana androjen androstenedion olduğundan ve aromataz ile E1'e dönüştüğünden, premenopozal kadınlardaki ana östrojen olan E2'nin oluşması için E1,  $17\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 1 ( $17\beta$ -HSD1) ile E2'ye dönüştürülür (27, 29, 30).



**Şekil 2.6.** İki hücre - iki gonadotropin modeli (12, 26-28, 31, 32).

Ana yollar düz çizgi, daha az kullanılan yollar ise kesikli çizgi ile belirtilmiştir. LH reseptörünün uyarılmasıyla StAR enzim aktivitesi artarken FSH reseptörünün uyarılmasıyla overde sadece granuloza hücrelerinde bulunan aromataz aktivitesi artar. Ovaryen steroidogenezdeki kolesterolün ana kaynağı dolaşımdaki LDL'dir. Pregnenolon ve androstenedion arasındaki basamaklar sadelik amacıyla detaylı gösterilmemiştir. Progesteron üretimi özellikle korpus luteumda belirginleşir. Androstenedion, östradiol sentezinde hakim öncül androjen olarak izlenir.

E2, premenopozal kadınlarda baskın olarak overlerde gelişmekte olan foliküllerde, korpus luteumda ve plasentada üretilir. Daha az miktarda olmak üzere karaciğer, adrenal bezler ve memede de E2 üretimi görülür. Postmenopozal kadınlarda ise hakim östrojen E1'dir ve ağırlıklı olarak adrenal bezlerde dihidroepiandrosteronun (DHEA) dönüştürülmesiyle üretilir (30). Östriol (E3) ise asıl olarak gebeliğin östrojeni olarak görülmekte ve fetal karaciğerde üretilen öncül steroidler kullanılarak plasentada üretilmektedir (33).

E2'nin etkileri nükleus, sitoplazma ve plazma membranına yerleşmiş çeşitli östrojen reseptörleri sayesinde görülür. Bu etkiler genomik ve non-genomik mod olarak sınıflandırılır. Genomik modun etkileri, östrojene cevabı elemanları (ERE)

üzerinden gen transkripsiyonunun düzenlenmesi ile sağlanır. Bu nedenle bu etkiler yavaş 12-24 saatlik bir süreçte belirginleşir. Bu mod ile sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişmesi, meme dokusu ile endometriyum ve myometriyumun büyümesi, yağ depolarının artması ve kemikte kalsiyum depolarının artması sağlanır. Non-genomik modda ise E2'nin hızlı etkileri görülür. Bu mod ile E2, endotel hücrelerinde vazorelaksasyon, nöronların korunması, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu, kemik korunması ve organogenezde rol oynar. Ayrıca hipofiz ve meme tümörleri, hepatoblastom gibi kanser mekanizmalarında da bu modun etkili olduğu gösterilmiştir (30).

Östrojenin kemik büyümesi ve matürasyonu üzerine etkileri önemlidir. Hem kemik üzerine direkt etki ile hem de büyüme hormonunu üretimini uarması nedeniyle pubertal büyümenin hızlanmasının ve epifiz plaklarının kapanmasının sorumlusudur (34).

Korpus luteum, ovulasyon sonrası dominant folikülün geride kalan kısmıdır ve birçok farklı hormon salgılayan önemli bir yapıdır. Seks steroidlerinden progesteron bunların en önemli olanıdır çünkü endometriyumun blastokist implantasyonuna hazırlanması ve erken gebelik döneminin idamesinin sağlanması için gerekli ve yeterlidir (26).

Luteal hücrelerdeki progesteron üretimi dolaşımdaki LDL içindeki kolesterol miktarına bağlıdır ve düşük derecede LH ile uyarılır. Luteal hücreler progesteron üretebilmek için morfolojik olarak farklı iki hücre grubuna ayrılırlar. Teka hücrelerinden dönüşen küçük hücrelerin LH ve hCG reseptörleri bulunur. LH reseptörü LDL-kolesterolün reseptöre bağlanması ve kolesterolün hücre içine alınmasını sağlar. Granüloza hücreleri ise büyük luteal hücrelere dönüşür. Bu hücrelerin steroidogenez yeteneği daha fazla olmakla birlikte LH ve hCG reseptörleri yoktur. Büyük ve küçük luteal hücreler arasındaki *gap junctionlar* ile LH tarafından uyarılan küçük luteal hücrelerdeki sinyal büyük luteal hücrelere taşınır ve progesteron sentezi başlar (35).

Luteal fazda tüm menstrüal döngüde olduğu gibi pregnenolondan 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 (3 $\beta$ -HSD2) ile progesteron sentezlenir (27), progesteron üretim hızı görece çok fazladır ve tümünün E2'ye dönüşümü artık mümkün değildir (31).

## 2.2. Puberte

Puberte, üreme yeteneğinin kazanıldığı gelişimsel dönemdir. Sekonder seks karakterlerinin gelişmesi ve üreme sisteminin olgunlaşmasının yanında oldukça hızlı bir büyüme ve kemik mineral dansitesinde artış gerçekleşir (6, 7, 12). Bu gelişim genellikle 10-11 yaşlarında meme tomurcuklanması (telarş) ile başlar ve 6-12 ay sonra pubik kıllanmanın başlaması (pubarş) ile devam eder. Büyüme hızının pik yapması 11-12 yaşını bulur ve her zaman için menarştan önce izlenir. Menarş ve aksiller kıllanma sırasıyla bu gelişmeleri takip eder (7). Dış görünüşteki bu değişiklikler klinikte Tanner evrelemesiyle takip edilir (36). Ortalama olarak, hızlanmış büyüme ve meme tomurcuklanmasından menarşa kadar geçen süre 2-2,5 yıldır ve 1,5 ila 6 yıl arasında değişebilir (7, 34).

En erken fiziksel değişikliklerden önce 6-8 yaşlarında adrenal androjen üretiminde artış (adrenarş) görülür. Sonrasında da bu eksternal bulgulara yol açacak şekilde, seks steroidlerinin üretiminde artış (gonadarş) gerçekleşir ve internal üreme organlarının da fertiliteye izin verecek şekilde matürasyonu sağlanır. Adrenarş ve gonadarş normal fizyolojide birbirini takip eder şekilde izlense de patolojik durumlardan anlaşıldığı üzere ikisi arasında nedensel bir bağlantı yoktur (34).

### 2.2.1. Adrenarş

Menarşın öncesinde, adrenal androjen üretiminin arttığı ve bu sebeple pubik kıllanmanın, sebase ve apokrin bezlerin geliştiği adrenarş dönemi görülür. Bu durum adrenal bezlerin korteksinin zona retikülarisinin adrenokortikotropik hormona (ACTH) yanıtının değişmesiyle meydana gelir. Adrenarş ile kortizol üretimi değişmezken 17-hidroksipregnenolon ve DHEA düzeyleri oldukça yükselir. Adrenarşın ana belirteci DHEA sülfattır (DHEA-S) (12).

### 2.2.2. Pubertenin Tetiklenmesi

Pubertenin tetiklenmesi ve zamanlaması bir dizi hormonal değişikliğin genetik faktörler, vücut ağırlığı, stres ve beslenmeyle ilişkili olarak sırasıyla gerçekleşmesine bağlıdır. Leptin ve ghrelin hormonları, nöropeptid Y gibi kişinin beslenme durumuyla

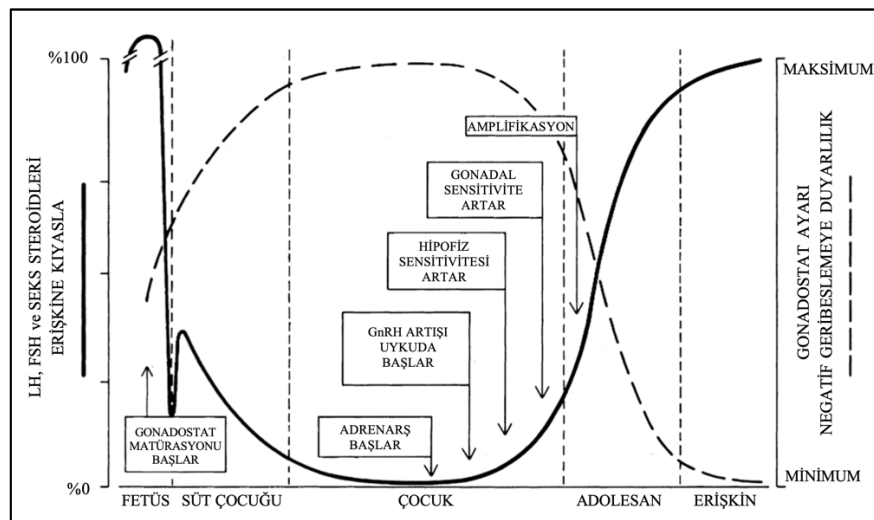


ilişkili hormon ve peptidler ile GABA ve glutamat gibi nörotransmitterler de gonadostat üzerine direkt veya indirekt olarak etkilidir (6).

### 2.2.3. Diferansiyel Duyarlılık, Gonadostat Hipotezi ve Santral İnhibisyon

Pubertenin başlangıcı, GnRH'nın pulsatil salınımının juvenil duraklama döneminden sonra tekrar başlamasıyla olur. Bu durumun zamanlaması hipotalamustaki GnRH puls jeneratörünün ve GnRH nöronlarının santral ve periferik kontrolü ile sağlanır. GnRH'nın salınımının regülasyonunu sağlayan, büyük nöron ve glial hücre ağına gonadostat adı verilmiştir. Östrojenin GnRH puls jeneratörü üzerindeki negatif geri beslemesine duyarlılığın gonadostat ile düzenlendiği düşünülmektedir (37).

Fetusta GnRH puls jeneratörü, seks steroidlerinin negatif geri beslemesine duyarsızdır (38). Seks steroidlerinin erişkin düzeylerinde olduğu bu dönemde gonadostat matürasyonu başlar. Postnatal dönemden çocukluk çağının ortalarına doğru, negatif geri beslemeye duyarlılık artar ve en yüksek düzeye geldiğinde GnRH salınımı artmaya başlar. Sonrasında bu duyarlılık tekrar azalmaya başlayarak erişkin dönemde pozitif geri beslemeyi de içerecek hale gelir ve seks steroidleri tekrar yüksek düzeylere ulaşır (Şekil 2.7) (12, 21). Prepubertal dönemde GnRH puls jeneratörü üzerinde yüksek santral merkezlerin GABA ve nöropeptid Y üzerinden inhibitör etkisi izlenirken, puberte sonrasında periferik östrojenin kontrolü ön plana çıkar (6, 37).



Şekil 2.7. Gonadostat hipotezi (12).

### 2.2.4. İlk Menstrüasyon ve Menarş

Arkuat nükleustaki KNDy nöronlarının östrojen tarafından geri beslemeye duyarsızlaştığı dönemdeki pulsatil kisspeptin salınımının otokrin ve parakrin etkileriyle, öncelikle geceleri olacak şekilde GnRH salınımının frekansı ve amplitüdü artar (39). Bu değişiklik zamanla gündüz de görülmeye başlanır. Buna bağlı olarak LH, FSH'a göre çok daha fazla miktarda olmak üzere gonadotropinler pulsatil salınacak şekilde artar, döngüsel bir folikül gelişimi süreci sağlanır ve östradiol miktarı artar. Böylece ilk kez anovulatuvar bir döngüde çekilme kanaması olarak menstrüal kanama görülür (12).

### 2.2.5. İlk Ovulasyon

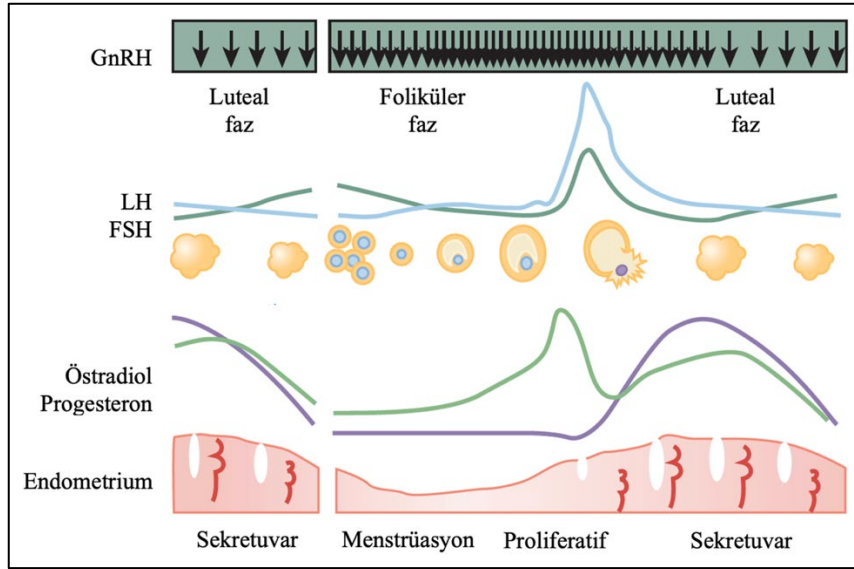
Pubertenin sonlarına doğru gittikçe artan östrojenin GnRH salınımı üzerine pozitif geri besleme etkisi görülmeye başlar. Preoptik alandaki kisspeptin nöronlarının etkisiyle GnRH ve dolayısıyla LH piki sağlanır (Şekil 2.3-A). Böylece pulsatil salınımlar arasındaki pik ile ilk ovulasyon görülür (14).

## 2.3. Menstrüal Döngü

Kadınlarda üreme fonksiyonu tekrarlayan şekilde folikül seçimi ve gelişimi, ovulasyon, endometriyumun implantasyona hazırlanması ve implantasyon olmazsa dökülmesini içeren döngüler ile sağlanır. Over ve endometriyumdaki değişiklikleri kapsayan ve HHO aks tarafından kontrol edilen bu döngüye menstrüal döngü adı verilir (21).

Normal menstrüal döngü ortalama 28 gün (24-38 gün) sürmektedir (21). Bu döngü 20-40 yaşları arasındaki kadınlarda oldukça düzenli seyrederken, menarş sonrası ilk 5-7 yılda ve menopoz öncesi son 10 yılda oldukça değişken döngüler görülebilmektedir (40).

Menstrüal döngü, overlerdeki döngü ve endometriyumdaki döngü olacak şekilde eş zamanlı ilerler. Overdeki döngü foliküler faz, ovulasyon ve luteal faz olarak ayrılırken, endometriyumdaki döngü ise menstrüasyon, proliferatif faz ve sekretuvar faz olarak görülür (Şekil 2.8) (21).



Şekil 2.8. Pulsatil GnRH salınımı ile menstrüal döngünün yönetimi (21).

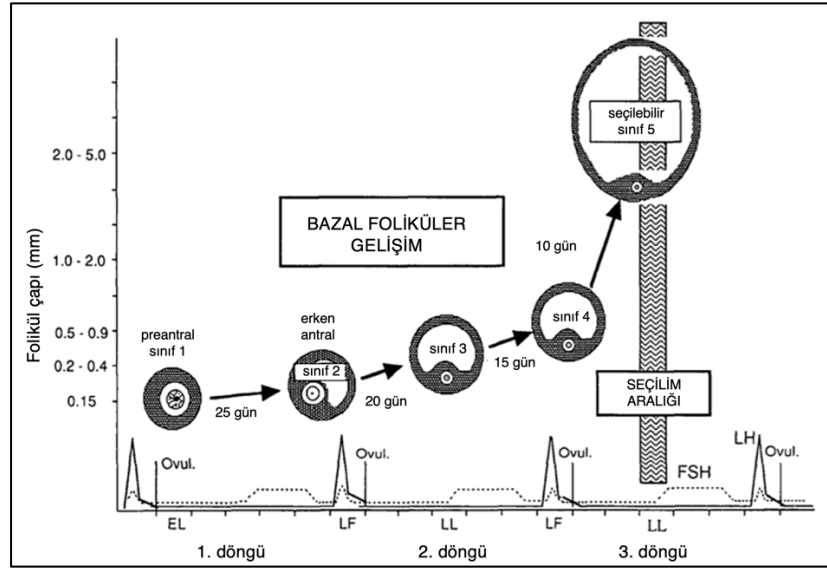
### 2.3.1. Foliküler Faz

Geleneksel olarak menstrüasyonun ilk günü döngünün 1. günü kabul edilir ve foliküler fazın başlangıcını işaret eder. Bu fazda çok sayıda folikülün seçilip gelişir ve içlerinden bir tanesi dominant folikül olarak belirlenir. Overde folikül seçimi gerçekleşirken artan E2 nedeniyle endometriyumda da proliferasyon izlenir. Over döngüsündeki foliküler faz endometriyum döngüsünde menstrüasyon ve proliferatif faza karşılık gelir. Menstrüal döngünün süresindeki değişiklikler foliküler faz süresindeki değişikliklerden kaynaklanır, luteal faz süresi genellikle sabittir (21).

### 2.3.2. Ovulasyon

Primordial folikül havuzunun içinden düzenli olarak bazı foliküller folikül gelişim havuzuna girer. Bu foliküllerin seçimi oosit büyüklüğü ve mikroçevresel faktörlere bağlıdır (41). Bu havuzdan atreziye uğramayıp antral folikül haline gelebilen foliküller 2,5 döngü sonraki ovulasyon için erken foliküler fazdaki FSH artışının etkisiyle bir dominant folikül seçim sürecine girer. Bu folikül grubu sonradan geç luteal fazda progesteron ve östrojenin azalmasına bağlı olarak artan FSH ile ikinci bir gelişim geçirir. Aynı folikül grubundan FSH'a en duyarlı olan folikül orta

foliküler fazda dominant folikül seçilir ve diğer foliküller atreziye uğrar. Dominant folikülden salgılanan östrojenin artmasıyla LH piki izlenir ve sekonder oosit salınır, ovulasyon gerçekleşir (Şekil 2.9) (21, 42).



**Şekil 2.9.** Dominant folikül seçimi (42).

### 2.3.3. Luteal Faz

Luteal faz ise LH pikinden sonraki gün başlar ve korpus luteumun oluşmasıyla karakterizedir (21). Histolojik olarak, luteinizasyon dominant folikül oluşurken başlayan bir lipid damlacığı birikimi sürecidir, bu süreçte luteinize granüloza hücresinde LH reseptörleri belirir (12). Korpus luteumdan progesteron, E2 ve inhibin A salınır. Bunların etkisiyle erken fazda endometriyumda önce implantasyona hazırlık olur ve hiperplazi görülür. Eğer implantasyon olmazsa LH'a duyarlılık azalır ve korpus luteum kaybolur, özellikle progesteronun azalması sonucu spiral arterlerin daralmasıyla kan akımı azalır, iskemik nekroz olur ve endometriyum dökülür, menstrüasyon izlenir. Over döngüsündeki luteal faz, endometriyumda sekretuar faza karşılık gelir (21).

Luteal fazdan foliküler faza geçilirken, ovulasyon öncesi artan östradiol seviyesine bağlı olarak gonadotrop hücrelerde GnRH ve östrojen reseptör ekspresyonu artar ve bu sayede ovulasyon için gereken pozitif geri besleme mekanizmasına ve GnRH piki ile LH piki oluşabilmesine hazırlık sağlanır (43).

## 2.4. Anormal Uterus Kanaması

Anormal uterus kanaması (AUK) anormal miktarda, sürede veya sıklıktaki menstrüal kanamaları tanımlar. Kanama miktarı döngü başına 80 mL üzerindeyse (44), süresi sekiz günü geçiyorsa veya iki menstrüasyon döngüsü arasında 24'ten az, 38'den fazla gün varsa, veya döngüler arası sürede 20 günden fazla farklılık oluyorsa anormal uterus kanaması olarak değerlendirilir (45, 46). 80 mL'nin üzerinde kanamayı düşündürecek bulgular; her 1-2 saatte bir ped veya tampon değişimi, çift hijyen ürünü kullanımı (örneğin hem ped hem tampon), sıklıkla kıyafet veya yatak çarşafının kirlenmesi, 2,5 cm'den büyük pıhtıların görülmesi veya hayat kalitesini etkileyen miktarda kanama olmasıdır (47).

Klinik çalışmalar veya tedavi başarısının izlemi için yarı objektif bir yöntem olarak gözlemsel kanama değerlendirme çizelgeleri (*Pictorial blood loss assessment chart*; PBAC) sıklıkla kullanılmakla birlikte henüz bir standardizasyon sağlanamamıştır (48). Ayrıca son yıllarda objektif kanama miktarı değerlendirmesinden ziyade subjektif olarak hasta memnuniyetinin ve hayat kalitesinin değerlendirilmesinin daha önemli olduğu görüşü hakimdir (49). Bu amaçla başvuru anında ve takipte kullanılmak üzere anketler geliştirilmiştir (49, 50).

AUK, şiddetli menstrüal kanamalar (AUK/ŞMK) veya intermenstrüel kanamalar (AUK/İMK) olarak iki ayrı gruba ayrılabilir (51). Menarşın ilk birkaç yılında siklus düzensizliği hipotalamo-hipofiz-ovaryen aksın immatür olması nedeniyle görülen anovulatuvar sikluslar ile sık görülse de, adolesanların %90'ı bu yıllarda normal menstrüasyon siklusu sınırları içerisinde kalır. Tüm adolesanlardaki şiddetli menstrüal kanama sıklığı ise erişkinlerden fazla ve %37 olarak görülmektedir (52, 53). Bununla birlikte, adolesanlarda kanama miktarının algısı erişkinlere göre oldukça farklıdır ve az miktardaki kanamalar dahi şiddetli kanama olarak nitelendirilebilmektedir (54).

### 2.4.1. Etiyoloji


Anormal uterus kanamaları, 2011 yılında Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*; FIGO) tarafından etiyolojiyi ve tanımları netleştirmek ve akılda kalıcılığı artırmak

adına PALM-COEIN şeklinde kısaltılan bir sınıflandırma ile etiyolojik olarak tanımlanmıştır. (4). Bu kısaltmada PALM yapısal, COEIN ise yapısal olmayan etiyolojileri kapsamaktadır (Tablo 2.1).


**Tablo 2.1.** PALM-COEIN sınıflaması (4, 53).

Anormal Uterus Kanaması (AUK)	
	Şiddetli Menstrüel Kanama (AUK/ŞMK)
	İntermenstrüel Kanama (AUK/İMK)

 PALM – Yapısal nedenler
P Polip (AUK-P)
A Adenomyozis (AUK-A)
L Leyomiyom (AUK-L)
Submukozal leyomiyom (AUK-L <sub>SM</sub> )
Diğer leyomiyomlar ( <i>Other</i> ) (AUK-L <sub>O</sub> )
M Malignite veya hiperplazi (AUK-M)

 COEIN – Yapısal olmayan nedenler
C Koagülopati ( <i>Coagulopathy</i> ) (AUK-C)
O Ovulatuvar disfonksiyon (AUK-O)
E Endometriyal (AUK-E)
I İyatrojenik (AUK-I)
N Sınıflanmamış ( <i>Not yet classified</i> ) (AUK-N)

AUK/ŞMK düzenli siklik fakat miktarı çok ve uzamış kanamayı tanımlar ve herhangi bir yapısal anormallik, kanama diyatezi, malignite veya hiperplazi nedeniyle görülebilir. AUK/İMK ise endometriyal polipler, hormonal kontraseptifler, endometriyal hiperplazi, malignite veya endometrit nedeniyle görülebilir. Düzensiz kanama, sıklıkla doğurgan çağı iki ucundaki kadınlarda, polikistik over sendromunda veya diğer endokrin nedenlere bağlı olan ovulatuvar disfonksiyon sebebiyle görülür (45).

Yapısal nedenler adolesanlarda nadir görülür (<%2) (55, 56). Cowden veya Lynch sendromları gibi kalıtsal sendromlar dışında endometriyal hiperplazi ve

malignite görülme sıklığı oldukça azdır fakat obezite ve kronik anovulasyon bu durumlar için predispozan koşullardır (57).

Yapısal olmayan nedenler adolesanlarda daha sık görülmekle birlikte, bunların içinde en sık koagülasyon bozuklukları etiolojide yer almaktadır (58). Koagülasyon bozukluklarının içinde de en sık von Willebrand hastalığı yer almaktadır (59, 60). Kanama diyatezli birçok hastanın ilk başvurusu AUK nedeniyle olabilir. Bu sebeple buna işaret eden hikaye ve bulgulara dikkat edilmelidir ve gerekirse tam kan sayımına ek olarak koagülasyon tetkikleri de çalışılmalıdır. Kademeli olarak von Willebrand paneli ve trombosit agregasyon testleri de tetkiklere eklenebilir.

Endometriyal sebeplerde genellikle düzenli menstrüal döngü mevcuttur. Ovulasyon normaldir. Streptokoklar, stafilokoklar, *Escherichia coli* ve *Enterococcus faecalis* daha sık görülmekle birlikte, *Neisseria gonorrhoea* veya *Chlamydia trachomatis*'e bağlı da kronik endometriyal nadir de olsa görülebilecek sebeplerdendir. Endometriyal sebepler genel olarak adolesan dönemde oldukça nadirdir (61).

İyatrojenik sebeplerde endometriyumu, koagülasyon kaskadını veya HHO aksını etkileyen ilaçlar yer almaktadır. Bu sebeple, AUK ile başvuran hastalarda, varsa mevcut östrojen veya progesteron hormon tedavisinin, antikoagülan tedavinin, dopamin agonistlerinin, trisiklik antidepresanların ve fenotiyazinlerin sorgulanması, genel olarak detaylı bir ilaç kullanım öyküsünün alınması gerekmektedir (4).

Henüz sınıflandırılmamış AUK etiyojilerinde ise arteriyo-venöz malformasyonlar, miyometriyal hipertrofi veya diğer, henüz biyokimyasal veya moleküler biyoloji çalışmalarında tanımlanmamış bozukluklar düşünülmelidir. Bu durumlar adolesanlarda çok nadir görüldüğünden, sadece özel durumlarda akla gelmelidir (4).

#### **2.4.2. Ovulatuvar disfonksiyon (AUK-O)**

Ovulatuvar disfonksiyon, eski adıyla disfonksiyonel uterus kanaması (DUK); ovulasyonun olmaması (anovulasyon) veya düzensiz ovulasyon (oligo-ovulasyon) olarak iki şekilde görülebilir. Ovulasyon olmadığında korpus luteum oluşamaz ve bu sebeple overlerden progesteron salınımı artmaz. Endometriyum karşılanmamış östrojenin etkisi altında kalır. Sonuçta endometriyum düzensiz olarak, tahmin

edilemez aralıklarla ve değişen miktarlarda dökülür. HHO aksın herhangi bir seviyesindeki bozukluk anormal uterus kanamalarına yol açabilir (62). Ayrıca AUK-O'da endometriyumdaki östrojen ve progesteron reseptör sayılarının arttığı gösterilmiştir (63).

HHO aks pubertede immatür olduğundan, fizyolojik olarak AUK görülebilir. Bu durum menarştan 2-3 yıl sonra düzelir. Menarş sonrası 3. yılda menstrüal döngülerin %60-80'i ovulatuvar hale gelir (62). Adolesanlarda sık görülen bir diğer AUK-O sebebi ise polikistik over sendromudur (PKOS).

Fizyolojik AUK, pubertede görülebileceği gibi menopoza geçiş sürecinde de görülebilir. Bu süreçte küçülen ovaryen folikül havuzu nedeniyle inhibin seviyeleri azalır ve aynı döngü içinde foliküller FSH'a birden çok kez duyarlı hale gelebilir ve luteal faz dışı (*luteal out of phase*; LOOP) olaylar olarak isimlendirilen birbiri üzerine binmiş döngüler görülür (64-66). Birçok fizyolojik ve patolojik ovulatuvar disfonksiyon sebebi bulunmaktadır (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Adolesanlarda patolojik anovulasyon sebepleri (62, 67).

Hiperandrojenik anovulasyon: PKOS Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) Androjen salgılayan tümörler
Hipotalamik disfonksiyon: Anoreksiya nervoza
Hiperprolaktinemi
Tiroid hastalığı
Primer hipofizer hastalık
Primer ovaryen yetmezlik (POY)
İyatrojenik: Radyasyon veya kemoterapi
İlaçlar

AUK-O'da çoğu hasta düzensiz menstrüasyon veya amenore ile başvurur. Genel sistem sorgulaması önemlidir. Stres faktörleri, vücut ağırlığındaki değişiklikler, sıcak-soğuk intoleransı, egzersiz alışkanlıkları, yeme bozuklukları, görmede değişiklikler, baş ağrısı, senkop, akne, hirsutizm ve akantozis nigrikans açısından



sorgulama yapılmalıdır. Fizik muayenede; boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, yağ dağılımı, vital bulgular, hiperandrojenizm bulguları, tiroid kitleleri, meme gelişimi (Tanner evrelemesi) ve pelvik muayene değerlendirilmelidir (68).

Laboratuvar değerlendirmesinde hiperandrojenizm değerlendirmesi için prolaktin, total veya serbest testosteron, DHEA-S, 17-hidroksi progesteron (17-OH-P), androstenedion, TSH, FSH ve LH çalışılmalıdır. PKOS'tan şüpheleniliyorsa glukoz metabolizması ve hiperkolesterolemi de değerlendirilmelidir (12).

Normal adolesan overinin morfolojisi polikistik olarak değerlendirilir. Menarş sonrası ilk yılda folikül havuzunun halen büyük olması ve bu foliküllerin olgunlaşmış HHO aks ile gonadotropin uyarısına maruz kalması nedeniyle erişkinden daha fazla sayıda 2-9 mm'lik antral foliküller görülür. Bu durum ultrasonografide multifoliküler görünüme yol açar. Bu bulgu erişkin PKOS morfolojisi ile karışabilir (12).

Alta yatan bir endokrin hastalık bulunması durumunda önce bu hastalık tedavi edilmelidir. Hipertiroidide oligomenore ve amenore görülebilirken, hipotiroidide ise sıklıkla ağır ve sık menstrüasyon görülmesi beklenir, fakat yine düzensiz ve anovulatuvar sikluslar da görülebilir (69). Birçok endokrin hastalıkta menstrüal bozukluklar görülebilmektedir (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** Endokrin hastalıklarda menstrüal bozukluklar (70).

Hastalık	Olası mekanizma	Menstrüal bozukluk
PKOS	LH ve androjen salınımında artış, östrojene uzun süreli maruziyet	Uzun ve düzensiz döngüler, sekonder amenore, oligomenore
Diyabet	LH/FSH oranında artış, gonadotropin seviyelerinde azalma, hiperinsülinemi	Oligomenore, uzun döngüler, uzun ve ağır menstrüasyon
Hiperprolaktinemi	LH ve GnRH'nin inhibisyonu	Amenore, oligomenore, döngüler arası kanama, polimenore, hipermenore, menometroraji
Hipotiroidi	Azalmış seks hormonu bağlayıcı globulin, östradiol ve testosteron	Düzensiz döngüler, ağır kanama, oligomenore, amenore, kırılma kanaması
Tirotoksikoz	Artmış E2, testosteron ve androjenin E1'e dönüşümü	Oligomenore, amenore
Cushing sendromu	Ovaryen hasar, androjenler, hiperkortizolizm	Amenore, oligomenore, polimenore

### 2.4.3. Primer ovaryen yetmezlik (POY)

Kırk yaşın altındaki kadınlarda gelişen primer hipogonadizm POY olarak tanımlanır. POY patogeneğinde oosit kaybı, folikülogenezde, overlerden östrojen üretiminde bozukluk ve infertilite yer alır (71, 72). Turner sendromu, frajil X sendromu premütasyonu taşıyıcılığı ve otoimmün hastalıklar gibi bazı POY sebepleri bilinmekle beraber olguların %75-90'ının etiyojisi halen bilinmemektedir ve bu durum spontan idiyopatik POY olarak isimlendirilmektedir (73).

Gonadların fonksiyonel bir overe dönüşümü ile ilişkilendirilmiş ve mutasyona uğradığında ovaryen disgeneziye sebep olduğu gösterilmiş genler mevcuttur. Gün geçtikçe artan sayıda monogenik POY nedeni saptanmaktadır. Mayoz ile ilişkili genlerdeki veya folikülogenezi düzenleyen genlerdeki bozukluklar gösterilmiştir. Bunun yanında X kromozomunun sayısal anormallikleri ve normal CGG tekrar sayısının artmasına neden olan FMR1 premütasyonları halen bilinen en sık sebeplerdir. Genele bakıldığında ovaryen disgenezis etiyojisinin %10-20'sinde over-stimüle edici genlereki mutasyonların rol oynadığı tahmin edilmektedir (74).

Patogeneşte primordiyal folikül aktivasyonunun ve matürasyonunun bozukluğu dolayısıyla folikül havuzunun oluşum bozuklukları, foliküllerin kaybı veya yıkımı ve foliküllerinin fonksiyon bozukluğu yer almaktadır. Bunların etiyojisinde de mayozda önemli rol oynayan DNA tamir genlerinin veya ovaryen fonksiyon genlerinin monogenik bozuklukları, ovaryen sinyal yolaklarındaki FSH ve LH reseptör mutasyonları, X kromozomu bozuklukları, ataksi-telenjiektazi ve Bloom sendromları gibi genetik sendromlar, lipoid konjenital adrenal hiperplazi, 17- $\alpha$  hidroksilaz ve aromataz eksikliği gibi enzim eksiklikleri, galaktozemi, otoimmün poliglandüler sendromlar, sistemik lupus eritematozusda olduğu gibi otoimmün etkilenme, kabakulak, sitomegalovirus, tüberküloz gibi enfeksiyöz etkenler ve kemoradyoterapi gibi iyatrojenik sebepler yer almaktadır (73, 75-77).

### 2.4.4. Tedavi

Tedavi kararında, hangi hastaların tedavi edilmesi gerektiği ve hangi hastalarda HHO aksın matürasyonunun beklenmesi gerektiğine karar verilmelidir. Hormonal tedavinin amacı östrojenlerle endometriyumdaki kanama odaklarının endometrial

proliferasyonu sağlayarak durdurulması ve progestinlerle endometrial stabilitenin sağlanmasıdır. Tedavi planı, kanamanın durdurulması, tekrarın önlenmesi ve etiyojinin bulunmasına yönelik olmalıdır ve uzun dönem takip gerektirmektedir (68).

Bu genel ortak anlayışa karşın, tedavi ile ilgili görüşler oldukça değişkendir. Çoğu klinisyen potent progestinler içeren monofazik oral kontraseptifleri siklik olarak ya da sürekli kullanmayı düzensiz menstürasyon tedavisinde tercih etmektedir (68).

### **Hormonal Tedaviler**

AUK'nin hormonal tedavisindeki amaç östrojen ile ilk olarak hemostazı sağlamak ve sonrasında progestinlerle endometriyal stabiliteyi oluşturmaktır (5).

Kombine oral kontraseptifler (KOK) hem östrojen hem de progesteron türevlerini birlikte barındıran preparatlardır. Yıllar içinde, KOK formülasyonları hem içerik hem de tedavi düzeni açısından birçok farklı şekil almıştır. Başlarda klasik olan 21/7 gün sisteminin yanı sıra ardışık (*sequential*) tedavi düzenleri de kullanılmıştır. Klasik yöntemde her ay 21 günlük kombine tedavi sonrasında 7 gün ara verilir. Ardışık tedavide ise 14-20 gün tekli östrojen kullanımı sonrası 5-6 gün süreyle kombine tedavi verilir. İlerleyen yıllarda yeni progestinlerin bulunmasıyla birlikte multifazik birçok farklı tedavi düzeni geliştirilmiştir. Multifazik tedavide hangi tip olduğuna göre (bifazik, trifazik gibi) aylık tedavi içerisinde değişen sentetik östrojen veya progestin düzeyleri mevcuttur. Yeni, potensi daha fazla olan progestinler ile 24/4 gün sistemi de kullanılmakta ve böylece endojen östrojen dalgalanması azaltılmaktadır. Ayrıca, progestinlerle çekilme kanamalarını azaltmak amacıyla 3 ila 12 aylık sürekli (84/7 gün sistemi gibi) KOK kullanımı planları yapılabilmektedir. Son olarak, yakın zamanda doğal östrojenleri içeren KOK preparatları da geliştirilmiştir (78).

KOK'larda östrojen olarak değişen dozlarda sıklıkla etinil östradiol (EE) (15-50 µg) veya daha nadiren mestranol (MSN) (50-100 µg) kullanılmaktadır. Bu preparatlardaki östrojen türevlerinin yan etkileri sebebiyle dozları azaltılmaya çalışılmış ve yakın zamanda doğal östrojen olarak mikronize 17β-östradiol (17β-E2), östradiol valerat (E2V) ve östetrol (E4) de kullanılmaya başlanmıştır. Bunlarla kombine hazırlanmış birçok farklı progestin preparatı mevcuttur. Yeni doğal östrojenler ve progestinler ile daha kompleks, tetrafazik tedavi düzenleri oluşturulmuştur. Çoğu yeni KOK preparatında rezidüel bir ovaryen aktivite devam

etse de nadiren ovulasyon görülmektedir ve korpus luteum fonksiyonu defektif kalmaktadır (79).

KOK preparatlarındaki östrojen komponentinin dozunun azaltılmasıyla venöz tromboemboli (VTE) sıklığı belirgin olarak azalmıştır. Sentetik östrojenlerin doz bağımlı olarak faktör VII, protrombin fragman 1-2, protein S, antitrombin aktivitesi ve d-dimer üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir (80).

Östrojenli transdermal yamalar ise özellikle primer ovaryen yetmezlikli hastalarda puberte indüksiyonunda ve bazen premenstrüel sendrom tedavisinde kullanılmaktadır (81, 82). Menstrüasyon indüksiyonu kademeli olarak artan dozlarda östrojen tedavisi ile kırılma kanaması olarak sağlandıktan sonra tedaviye bir progestin eklenmekte ve siklik kullanım şekliyle devam edilmektedir (83, 84). Oral  $17\beta$ -E2 gibi karaciğerdeki ilk geçiş etkisine maruz kalmadığından transdermal yol tercih edilebilmektedir (81).

Progestinler, progesteron reseptörü üzerine etkili olan sentetik progestajenlerdir. Progesterona benzemekle beraber birçok farklı molekülden türetilmişlerdir (Tablo 2.4). Hepsinde farklı potenslerde fakat ortak olarak bulunan progestajenik etkinin yanı sıra farklı derecelerde antigonadotropik, antiöstrojenik, östrojenik, androjenik, antiandrojenik, glukokortikoid ve antimineralokortikoid etkileri bulunabilmektedir (85).

Tekli progestin kullanımını özellikle östrojen kullanması kontrendike olan hastalar için ideal alternatiftir. Progesteron endometrial kırılabilirliği stabilize eder, apoptozu tetikleyerek endometriyumun gelişimini engeller, anjiyogenezi durdurur ve E2'nin daha az aktif formu olan E1'e dönüşümünü stimüle eder ve böylece AUK'yi durdurur. Ovulasyon ve ovaryen steroidogenezi engeller, östrojen reseptörlerinin üretimini engeller ve endometriyumun östrojen bağımlı stimülasyonunu önleyerek atrofik bir endometriyuma sebep olur (53).

Ovulasyon durumu oral progestin kullanımında önemli bir belirleyicidir. Ovulatuar AUK'da oral MPA, norethindrone, megestrol asetat veya mikronize progesteron menstrüal döngünün 5. gününden başlayarak 21 gün veya devamlı olarak alındığında döngü kontrolü ve menstrüal kan kaybının azaltılması sağlanır (53).

**Tablo 2.4.** Progestajenlerin sınıflaması ve seçili örnekler (78, 85).

Jenerasyon	Progestin türü	Örnek
	Progesteron	Doğal progesteron
1.	Pregnanlar (17-OH-P türevi)	Medroksiprogesteron asetat (MPA) Megestrol asetat Siproteron asetat (CPA)
	Estranlar (testosteron türevi)	Noretisteron = Noretindron (NET) Noretisteron asetat Noretinodrel
2.	Gonanlar (testosteron türevi)	Norgesterel Levonorgestrel (LNG)
3.	Gonanlar (LNG türevi)	Gestoden (GSD) Norgestimat (NGM)
4.	Norpregnanlar	Gestonoron kaproat Nomegestrol asetat
	Spirolakton türevleri	Drospirenon (DRSP)

Luteal faz progestinin tek başına kullanımının ovulatuvar AUK/ŞMK için tedavide yetersiz kaldığı gösterilmekle beraber bu verilerin kanıt düzeyi düşük olarak değerlendirilmiştir (86). Anovulatuvar kanamalı hastalarda ayda 12-14 gün süreyle siklik progestin kullanımı (MPA, noretindron veya noretisteron) menstrüal döngüyü %50 oranında düzene sokmaktadır. Akut AUK ile başvuran hastalarda çoklu-doza progestin (örn: 20 mg MPA'nın günde 3 kez 1 hafta boyunca kullanımını takiben 3 hafta boyunca günde 1 kez) menstrüal kan kaybını belirgin ölçüde azaltmaktadır (53).

KOK'ların metabolik etkilerinin yanı sıra, hemostaz, ovulasyon ve uterus üzerine etkileri ve maligniteyi de kapsayan yan etkileri yeni nesil tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç doğurmuştur (78-80, 87).

KOK'lar genel olarak endometriyumdaki normal proliferatif değişiklikleri azaltır ve endometriyum incilir. İlk birkaç döngüde progestinlere bağlı proliferatif ve sekretuar bulgular görülse de zamanla östrojen reseptör sayısı *down-regülasyona* uğradığından bezler sekretuar fazdakine benzer tortuöz bir hal alır fakat gland epiteli

atrofik izlenir. Genel olarak, ardışık oral kombine tedavi kullanımında endometriyum fizyolojik şartlara en benzer şekilde izlenmektedir fakat bu kullanım şeklinde endometriyal kanser riskinin arttığı gösterilmiştir ve bu sebeple tercih edilmemektedir. Bunun yanında farklı doz ve planla yapılan tedavilerde atrofik endometriyumdan neredeyse normal, sekretuar bir endometriyuma kadar farklı bulgular saptanmıştır (78).

VTE asıl olarak östrojenlerin yan etkisi olarak görülmekle birlikte ikinci ve üçüncü jenerasyon progestinlerle düşük doz EE'nin kombine preparatlarında da artmış VTE riski bulunmuştur. Bu soruna yönelik geliştirilen dördüncü jenerasyon progestinlerden DRSP ile de artmış bir VTE riski olduğu saptanmıştır fakat progestinlerin VTE üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır (80).

Oral progestinler dışında enjektabl formlar (depo MPA; DMPA) ve intrauterin progesteron salımı yapan sistemler (levonorgestrel içeren rahim içi araç; LNG-RİA) gibi başka progestin preparatları da mevcuttur fakat adolesanlarda sık tercih edilmemektedirler (53).

Hormonal tedavilerin tercihinde olası kontrendikasyonlar akılda bulundurulmalıdır. Tedavi öncesinde Dünya Sağlık Örgütü ve Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri'nin (*Centers for Disease Control; CDC*) ilgili kılavuzlarında (88, 89) belirtilen kontrendikasyonların varlığı kontrol edilmeli ve gerekliyse diğer tedavi yöntemleri tercih edilmelidir. Bu kontrendikasyonların çoğu östrojene bağlı gelişme ihtimali olan artmış koagülasyon profiline bağlıdır. Bunların içinde hipertansiyon, derin ven trombozu veya pulmoner emboli hikayesi, bilinen trombojenik mutasyonlar, sistemik lupus eritematozus ve lupus antikoagülanı bulunması, hepatoselüler adenom, uzamış immobilité, inme hikayesi, komplike valvüler kalp hastalığı ve sigara tüketimi bulunmaktadır (90).

### **Hormon Dışı Tedaviler**

Hormon dışı tedaviler arasında non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antifibrinolitikler ve vazopressin analogları yer almaktadır. NSAİİ'lerden naproksen ve ibuprofenin plaseboya göre hafif, hemoglobini düşürmeyen kanamalarda kanama miktarını azalttığı gösterilmiştir. Trombosit adezyonunu bozacaklarından koagülasyon bozukluğuna bağlı AUK'li hastalarda kontrendikedirler. Antifibrinolitiklerden bir

plazminojen aktivator inhibitörü olan traneksamik asidin ise şiddetli menstrüel kanamalarda plaseboya kıyasla kanama miktarını azalttığı gösterilmiştir. Traneksamik asit, tromboemboli hikayesi olan hastalarda kontrendikedir. Vazopressin analoglarından desmopressin asetatin von Willebrand hastalığında şiddetli menstrüel kanamayı azalttığı gösterilmiştir fakat traneksamik asitten daha az etkilidir. Desmopressin asetat kullanan hastaların hiponatremi riski nedeniyle sıvı alımına dikkat etmeleri gerekmektedir. Genellikle koagülasyon bozukluğu olan şiddetli menstrüel kanamalı hastalarda tercih edilir ve tedavi hematolog eşliğinde yürütülür. Anemisi olan hastalarda bu tedavilere ek olarak demir replasman tedavisi de verilmelidir (5).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olgular

Çalışmaya 2017-2021 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine AUK nedeniyle başvuran, PALM-COEIN sınıflamasına göre AUK-O grubundaki endokrinolojik etiyojji gösterilememiş olan (idiyopatik) ve 30 µg EE/3 mg DRSP kombine oral kontraseptif veya 1,95 mg 17β-E2 transdermal yama ve 5 mg oral MPA kombine tedavisini alan ve 6 ay boyunca takip edilmiş 30 kız hasta poliklinik kayıtlarından taranarak dahil edildi. Her iki tedavi grubuna 15'er olacak şekilde eşit sayıda hasta alındı.

Hastaların tanıları, başvuru sonrası yapılan laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri kontrol edilerek doğrulandı. Bu doğrulamada tanı anındaki hemogram, PTZ, INR, aPTT, FSH, LH, E2, prolaktin, beta-HCG, 17-OH-P, DHEA-S, total testosteron, TSH ve serbest T4 tetkikleri ve obstetrik ultrasonografiler değerlendirildi. Menstrüasyonun 3-7. gününde yapılan (foliküler fazda) hormon tetkikleri değerlendirmede geçerli kabul edildi. Menstrüasyonun öngörülemez şekilde düzensiz olduğu hastalarda bu koşul aranmadı. Öncesinde hipotiroidi tanısı olup düzenli levotiroksin tedavisi altında ötroid iken AUK nedeniyle başvuran hastalar da çalışmaya dahil edildi.

Hiperprolaktinemi, hiperandrojenizm, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, polikistik over sendromu ve malignite hastaları laboratuvar tetkiki kontrolleriyle çalışmaya dahil edilmedi. Obstetrik ultrasonografide herhangi bir yapısal bozukluk olan hastalar da çalışmadan dışlandı.

Başvuru anında anemisi olan hastalar ve servise yatırılarak izlenen hastalar kaydedildi. Servis yatışı yapılan yatışı süresinde aldığı tedavilerden bağımsız olarak taburculuk sonrası devam edilen tedavi baz alınarak gruplandırıldı. Tedavinin 3. ve 6. aylarındaki kontrol hemogramlar ile hemoglobin düzeyi değişiklikleri kaydedildi.

Hastaların başvuru şikayetleri uzun süreli menstrüasyon, fazla miktarda kanama, kısa aralıklarla veya uzun aralıklarla menstrüasyon olarak sınıflandırıldı.



Başlangıçta tedaviyi uygun şekilde kullanmayan (yanlış veya atlanan doz, yanlış uygulama şekli, tedaviye ara verme) hastaların verileri düzenli ve uygun tedavinin 6 ay boyunca uygulandığı aralık baz alınarak değerlendirildi.

Hastalar telefonla aranarak tedavi süreciyle ilgili bir anket yapıldı (Ek). Tedaviye uyumdaki zorluklar, tedavi boyunca gelişen baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı-kusma, ara kanama yan etkileri 3 aylık dilimlere bölünerek sorgulandı. Bunun dışında menstrüasyonun kaç döngü veya kaç ay sonra düzene girdiği ve şiddetli kanamanın kaç ay sonra azaldığı sorgulandı. Son olarak tedavi kesildikten sonra şikayetlerin 6 ay içinde tekrarlayıp tekrarlamadığı sorgulandı.

### **3.2. İstatistiksel Yöntem**

Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı ile yapıldı. Nitel değişkenlere ait özet değerler frekans ve yüzde, nicel değişkenlerde ise ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenlerde iki grup karşılaştırılması *t* testi ile, dağılmayan durumlarda ise Mann Whitney U testi ile yapıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki Ki Kare analizleri ile değerlendirildi. Nitel değişkenlerde tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılması McNemar testi ile gerçekleştirildi. Analiz sonucu  $p < 0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edildi.

### **3.3. Etik Kurul Onayı**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.06.2019 tarih ve 12 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya anormal uterus kanaması ile polikliniğe başvuran, sınıflamada AUK-O kategorisine giren, altta yatan hastalık saptanmamış ve 6 ay boyunca tedavisi izlenen toplam 30 hasta dahil edildi. 30 µg EE/3 mg DRSP kombine oral kontraseptif tedavisi alan 15 hasta EEDRSP grubuna, 1,95 mg 17β-E2 transdermal yama ve 5 mg oral MPA kombine tedavisi alan 15 hasta ise EMPA grubuna dahil edildi.

Hastaların başvuru anındaki genel özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Hastaların tedavi başlangıç yaşlarının ortalaması çalışmaya alınan tüm hastalar için  $14,34 \pm 1,53$  yıl, EEDRSP grubunda  $14,03 \pm 1,79$  yıl ve EMPA grubunda  $14,65 \pm 1,21$  yıldır. İki grupta tedavi başlangıç yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,277$ ). Tedavi grupları arasında, VKİ persentil ortalamaları, anemi ile başvuran hasta sayısı veya tanı anında hastane yatışı yapılan hasta sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.1.** Hastaların başvuru anındaki genel özellikleri.

	EEDRSP	EMPA	p
Hasta sayısı, n	15	15	
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SD	$14,03 \pm 1,79$	$14,65 \pm 1,21$	0,277
VKİ persentil, ortalama $\pm$ SD	$52,76 \pm 31,99$	$56,65 \pm 33,38$	0,746
Anemi ile başvuran hasta sayısı, n (%)	7 (46,7)	5 (33,3)	0,710
Tanı anında hastane yatışı yapılan hasta sayısı, n (%)	3 (20,0)	2 (13,3)	1,000

Çalışmaya alınan hastaların 4’ünde (%13,33) hipotiroidi tanısı olup AUK nedeniyle başvuru anında çalışılan tiroid fonksiyon tetkiklerinde levotiroksin tedavisi altında ötroid oldukları görüldü. Hastaların birinde otizm ve diğer birinde de ailevi Akdeniz ateşi tanıları mevcuttu.

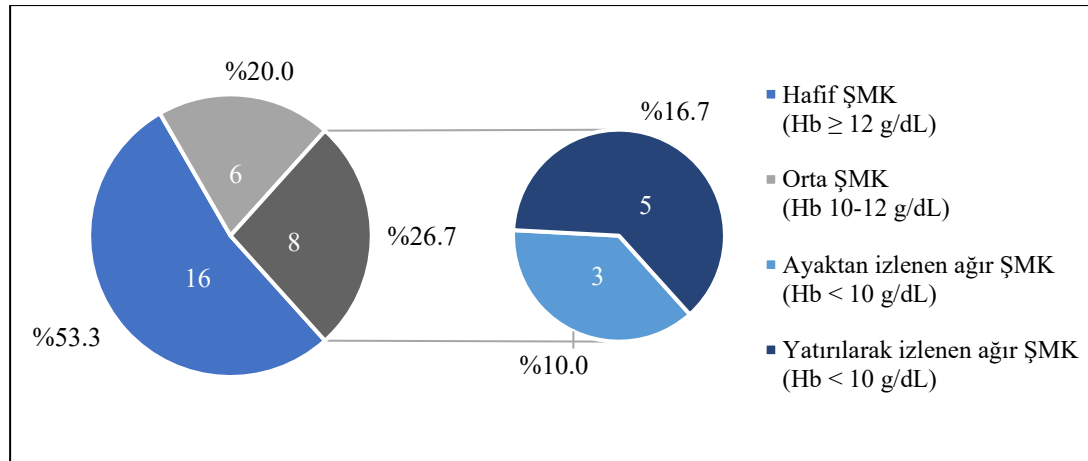
Hastaların başvuru şikayetleri menstrüasyonun süresinin uzun olması, iki menstrüasyon arası sürenin kısa veya geniş olması ve menstrüasyon miktarının fazla olması şeklinde 4 grupta incelendi. Tedavi grupları arasında başvuru şikayetleri ile

ilişkili istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). En sık başvuru şikayeti her iki tedavi grubunda da uzun süren menstrüasyon kanamaları idi ve toplamda 23 (%76,6) hastada bildirilmişti (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hastaların başvuru şikayetleri.

	EEDRSP n (%)	EMPA n (%)	p
Uzun süreli menstrüasyon kanamaları	10 (66,6)	13 (86,6)	0,390
Aralıkları geniş menstrüasyon kanamaları	3 (20,0)	6 (40,0)	0,427
Aralıkları kısa menstrüasyon kanamaları	5 (33,3)	7 (46,6)	0,710
Miktarı artmış menstrüasyon kanamaları	8 (53,3)	11 (73,3)	0,450

Hastalar başvuru anındaki hemoglobin (Hb) seviyelerine göre değerlendirildiğinde 8'i (%26,7) ağır, 6'sı (%20,0) orta, 16'sı (%53,3) hafif ŞMK olarak sınıflandı. Ağır ŞMK ile başvuran 8 hastanın 5'i (%62,5) hastanede yatırılarak izlenmişti (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Hastaların başvuru anındaki ŞMK ağırlığına göre dağılımı.

Hastaların başvuru anındaki LH, FSH, E2, 17-OH-P, prolaktin, DHEA-S ve total testosteron seviyeleri kıyaslandığında tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Hastaların laboratuvar özellikleri.

	EEDRSP ortalama $\pm$ SD	EMPA ortalama $\pm$ SD	p
LH (mIU/mL)	13,91 $\pm$ 12,24	14,15 $\pm$ 14,48	0,820
FSH (mIU/mL)	5,84 $\pm$ 3,42	10,69 $\pm$ 13,77	0,419
E2 (pg/mL)	56,56 $\pm$ 43,72	54,00 $\pm$ 36,32	0,917
17-OH-P (ng/mL)	1,53 $\pm$ 0,50	1,31 $\pm$ 0,43	0,216
Prolaktin (ng/mL)	21,17 $\pm$ 9,40	21,43 $\pm$ 9,42	0,940
DHEA-S ( $\mu$ g/mL)	174,24 $\pm$ 84,40	183,38 $\pm$ 74,56	0,756
Total testosteron (ng/dL)	25,26 $\pm$ 27,93	21,42 $\pm$ 15,65	0,950

Her iki gruptaki tüm hastaların menstrüasyon döngülerinin tedavinin ilk 3 ayı içerisinde düzene girdiği öğrenildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla beraber, EEDRSP grubunda ilk ayda menstrüasyon süresi ve aralığı düzene giren hasta sayısı daha fazla olarak 14 (%93,3) iken EMPA grubunda 11 (%73,3) idi ( $p=0,397$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Tedavi gruplarında menstrüasyon düzeninin sağlanma süreleri (ay).

	EEDRSP n (%)	EMPA n (%)	p
Menstrüasyonu tedavinin ilk ayında düzene giren hasta sayısı	14 (93,3)	11 (73,3)	0,397
Menstrüasyonu tedavinin ikinci ayında düzene giren hasta sayısı	1 (6,7)	2 (13,3)	
Menstrüasyonu tedavinin üçüncü ayında düzene giren hasta sayısı	0 (0,0)	2 (13,3)	

Benzer şekilde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla beraber, EEDRSP grubunda ilk menstrüasyon döngüsü sonrası

menstrüasyon süresi ve aralığı düzene giren hasta sayısı 13 (%86,7) olarak daha fazla iken EMPA grubunda 7 (%46,7) idi ( $p=0,068$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Tedavi gruplarında menstrüasyon düzeninin sağlanma süreleri (döngü).

	EEDRSP n (%)	EMPA n (%)	p
Menstrüasyonu tedavi altında ilk menstrüasyon sonrasında düzene giren hasta sayısı	13 (86,7)	7 (46,7)	0,068
Menstrüasyonu tedavi altında 2. menstrüasyon sonrasında düzene giren hasta sayısı	2 (13,3)	4 (26,7)	
Menstrüasyonu tedavi altında 3. menstrüasyon sonrasında düzene giren hasta sayısı	0 (0,0)	3 (20,0)	
Menstrüasyonu tedavi altında 4. menstrüasyon sonrasında düzene giren hasta sayısı	0 (0,0)	0 (0,0)	
Menstrüasyonu tedavi altında 5. menstrüasyon sonrasında düzene giren hasta sayısı	0 (0,0)	1 (6,7)	

Her iki tedavi grubundaki hastaların menstrüasyon miktarları tedavinin ilk 2 ayı içerisinde hasta tarafından farkedilecek belirgin düzeyde azalmış olarak bildirildi. EEDRSP grubunda ilk ayda menstrüasyon miktarının azaldığını bildiren hasta sayısı 10 (%66,6) iken, EMPA grubunda 8 (%53,3) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,710$ ) (Tablo 4.6).

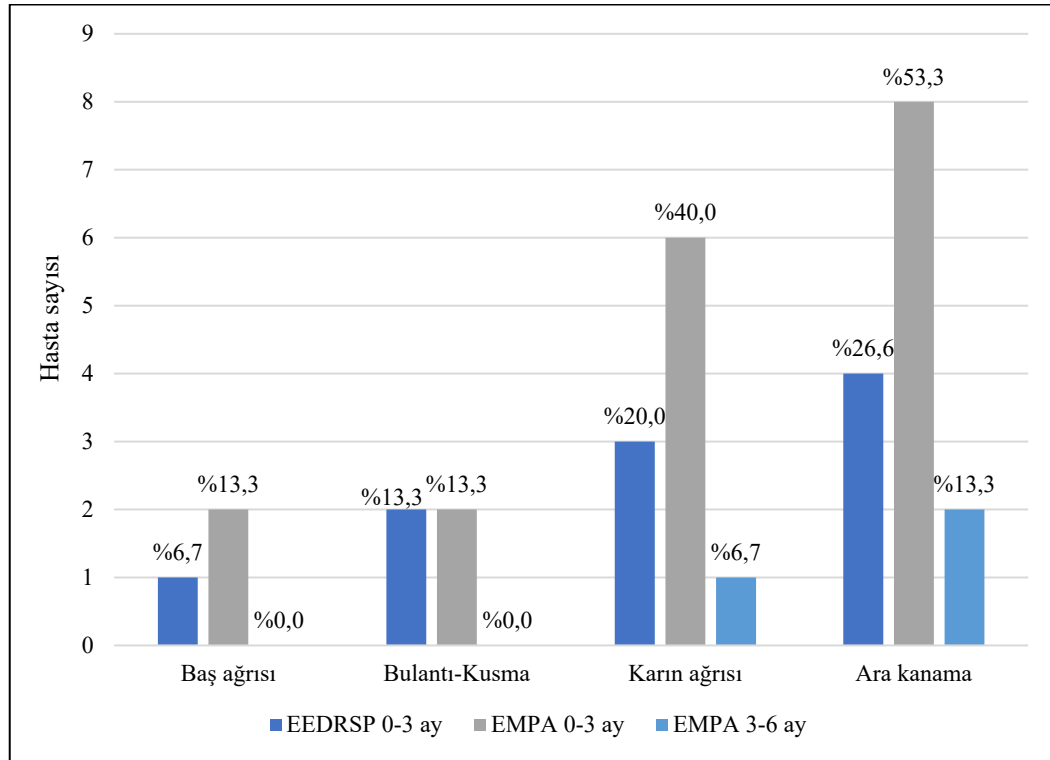
**Tablo 4.6.** Tedavi gruplarında menstrüasyon miktarının kontrol altına alınma süreleri.

	EEDRSP n (%)	EMPA n (%)	p
Menstrüasyon miktarı tedavinin ilk ayında azalan hasta sayısı	10 (66,6)	8 (53,3)	0,710
Menstrüasyon miktarı tedavinin ikinci ayında azalan hasta sayısı	5 (33,3)	7 (46,7)	

Toplamda 19 (%63,3) hasta yan etki bildirmiş olup bu yan etkilerin hepsi hafif ve hayatı tehdit etmeyen yan etkilerdi. Hiçbir hastada hipertansiyon, venöz tromboemboli, inme veya malignite gelişimi gibi ağır yan etkilerin izlenmediği öğrenildi. Sadece 1 hastada AUK tedavisinden bağımsız olarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna bağlı veziköüreteral reflü gelişimi ve buna sekonder kronik renal yetmezlik gelişimi ile hipertansiyon izlendiği hastane kayıtlarından öğrenildi.

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla beraber, EEDRSP grubunda 8 (%53,3) hastada hafif yan etki bildirilirken EMPA grubunda daha fazla olarak 11 (%73,3) hastada hafif yan etki bildirildi ( $p=0,450$ ). Tedavinin ilk 3 ayında 19 hastada yan etki bildirilirken, ikinci 3 ayında ise sadece 3 hastada yan etki bildirildi. İlk 3 ayda yan etki bildirmeyen hastalarda sonraki 3 ayda da yan etki bildirilmedi.

Tedavilerin 0-3 ve 3-6 ayları arasında olduğu bildirilen yan etkiler Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Tedavi yan etkileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olmakla beraber, EEDRSP grubunda 8 (%53,3) hastada, EMPA grubunda ise 11 (%73,3) hastada olmak üzere daha fazlayan etki bildirilmiştir.



Şekil 4.2. Tedavinin 0-3 ve 3-6 ayları arasında bildirilen yan etkiler.

İlk 3 ayda olduğu bildirilen yan etkilerden karın ağrısı EEDRSP grubunda 3 (%20,0) hastada, EMPA grubunda daha fazla olarak 6 (%40,0) hastada bildirilmiş ve ara kanama ise EEDRSP grubunda 4 (%26,6) hastada, EMPA grubunda ise daha fazla olarak 8 (%53,3) hastada bildirilmiştir ( $p>0,05$ ). Tedavinin ilk 3 ayında karın ağrısı şikayeti bildiren toplam 9 hastanın 5'i şiddetli ağrı sebebiyle ağrı kesici kullandıklarını bildirdi. Bu hastaların 2'si EEDRSP, 3'ü de EMPA grubundaydı. EEDRSP grubunda tedavinin 3-6 ayları arasında yan etki bildirilmemiştir.

EMPA grubunda ara kanama bildiren 8 hastadan 2'sinin (%25,0) bu şikayetin 6 ay boyunca devam ettiği, ilk 3 ayda ara kanaması olmayan hastalarda sonradan bu şikayetin gelişmediği saptandı. İlk 3 ayda ara kanama bildiren hastaların sonraki 3 aydaki aynı yan etkiyi bildirme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulundu ( $p=0,031$ ).

Benzer şekilde, yine EMPA grubunda karın ağrısı bildiren 6 hastadan 1'inin (%16,7) bu şikayetin 6 ay boyunca devam ettiği, ilk 3 ayda karın ağrısı olmayan hastalarda sonradan bu şikayetin gelişmediği saptandı. İlk 3 ayda karın ağrısı bildiren hastaların sonraki 3 aydaki aynı yan etkiyi bildirme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulundu ( $p=0,031$ ).

EMPA grubundaki 2 hastanın başlangıçta tedaviyi doğru şekilde uygulamadığının poliklinik kontrolünde saptandığı ve tekrar bilgilendirme sonrası takipte her 2 hastanın da tedaviyi doğru şekilde uygulamaya başladığı saptandı.

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerleri ile tedavi sırasındaki yan etkiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ayrıca, hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerleri ve tedavi kesildikten sonra şikayetlerin tekrarlaması arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu durum her iki grup için ayrı olarak da geçerliydi.

Başvuru şikayetlerine göre yan etkiler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla beraber uzamış menstrüasyon süresi ve artmış menstrüel kanama miktarı ile başvuran hastalarda tüm hastalarda tedavinin 0-3. ayları arasında bildirilen ara kanama şikayetin daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0,193$  ve  $p=0,121$ ) (Tablo 4.7 ve 4.8).

**Tablo 4.7.** Başvurudaki menstrüasyon süresi ve ara kanama bildiren hasta sayısı.

Tüm hastalar	Normal menstrüasyon süresi n (%)	Uzamış menstrüasyon süresi n (%)	p
Tedavinin 0-3. aylarında ara kanama bildiren hasta sayısı	1 (14,3)	11 (47,8)	0,193
Tedavinin 0-3. aylarında ara kanama bildirmeyen hasta sayısı	6 (85,7)	12 (52,2)	

Tüm hastalara bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla beraber artmış menstrüel kanama ile başvuran hastalarda daha fazla baş ağrısı olduğu görüldü ( $p=0,279$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Başvurudaki menstrüasyon miktarı ile ara kanama ve baş ağrısı bildiren hasta sayılarının karşılaştırması.

Tüm hastaların tedavinin ilk 3 ayında bildirdikleri yan etkiler		Normal miktarda menstrüel kanama n (%)	Artmış miktarda menstrüel kanama n (%)	p
Ara kanama	Var	2 (18,2)	10 (53,6)	0,121
	Yok	9 (81,8)	9 (47,4)	
Baş ağrısı	Var	0 (0,0)	3 (15,8)	0,279
	Yok	11 (100,0)	16 (84,2)	

Diğer başvuru şikayetleri ve yan etkilerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Anemi ile başvuran hastalardaki hemoglobin artışı kıyaslandığında EEDRSP grubunda ortalama  $5,85 \pm 3,01$  g/dL artış izlenirken EMPA grubunda  $4,52 \pm 3,19$  g/dL artış izlendi. İki grupta hemoglobinde belirgin artış izlenirken aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,545$ ).

Tedavi kesildikten sonraki 3 ay içerisinde toplamda 4 hastanın şikayetlerinin tekrarladığı öğrenildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark



saptanmamakla beraber, EEDRSP grubunda 1 (%6,6), EMPA grubunda daha fazla olarak 3 (%20,0) hastanın Şikayetlerinin tekrarladığı bildirildi ( $p=0,598$ ).

EEDRSP grubundaki 14 (%93,3) hasta tedaviden memnun kaldığını belirtirken bu sayı EMPA grubunda daha az olarak 10 (%66,7) idi.

## 5. TARTIŞMA

AUK, adolesanlarda sıklıkla görülen bir şikayettir (91). Adolesanlarda menstrüal problem prevalansının %73'e ulaştığı (52) ve farklı popülasyonlarda ŞMK prevalansının %12-37 arasında olduğu raporlanmıştır (52, 92, 93). AUK, adolesan dönemi jinekolojik problemlerin yarısını oluşturmaktadır (94) ve doğurgan yaştaki kadınların %14-25'ini etkilemektedir (46). PALM-COEIN sınıflamasında AUK-O grubuna giren hastaların ise tüm AUK'li hastaların %57'sini oluşturduğu ve bu grubun %5'ini adolesanların oluşturduğu gösterilmiştir (95). AUK'nin bu denli yüksek prevalansa sahip olması ve hayat kalitesini büyük ölçüde etkilemesi nedeniyle menstrüal hikaye, günümüzde adolesan dönem için bir vital bulgu olarak kabul edilmekte ve her muayenede değerlendirilmesi önerilmektedir (49).

AUK tedavisinde yıllar içinde bir çok yeni tedavi yöntemi geliştirilmiş ve özellikle son dönemde yayınlanan rehberlerle farklı etiyojilerde farklı tedavilerin tercih edilmesi ön plana çıkmıştır (45, 46, 62). Adolesanlarda AUK etiyojisinde tüm yaşlarda olduğu gibi AUK-O ön plana çıkmakla beraber bu grup altındaki etiyojiler farklılık göstermekte ve hipotalamo-hipofiz-ovaryen aks immatüritesi önemli bir sebep olarak yer almaktadır (62).

Son yıllarda AUK tedavi başarısının değerlendirilmesinde kanama miktarının objektif olarak azalması yanında daha subjektif parametreler ön plana çıkmıştır (49). Bu anlamda karın ağrısı şikayeti sıklığı, menstrüasyon zamanını tahmin edebilme sıklığı, günlük aktivitelerde etkilenme, kıyafet seçiminin menstrüasyon ihtimaline göre seçimi gibi parametreler değerlendirmeye alınmaya başlanmıştır (50). Tedavi başarısının değerlendirmesindeki bu yeni eğilim nedeniyle çalışmamızda tedavi kesildikten sonra şikayetlerin tekrar etmesi parametresine ek olarak, karın ağrısı, bulantı-kusma, baş ağrısı ve ara kanama şikayetleri de değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmamızla benzer olarak, adolesan dönemdeki hasta grubunda, idiyopatik AUK-O veya genel olarak idiyopatik menoraji nedeniyle tedavi alan hastalarda veya kombine kontraseptiflerle yapılan ve tedavi sürecindeki şikayetlerin değerlendirmeye alındığı çalışmalar Tablo 5.1'de gösterilmiştir. Tedavi başarısının tedavi kesildikten sonra şikayetlerin tekrarlaması parametresiyle değerlendiren çalışmalar ise Tablo 5.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 5.1.** AUK tedavisi sürecindeki şikayetlerin değerlendirildiği çalışmalar.

Çalışma	Yıl	Yaş grubu	Tanı	Tedavi grubu	Hasta sayısı	Ara kanama	Karın ağrısı	Bulanık kusma	Baş ağrısı
Çalışmamız	2021	Adolesan	İdiyopatik AUK-O	KOK (30 µg EE-DRSP)	15	%26,6	%20	%13,3	%6,7
				Transdermal 17β-E2-MPA	15	%53,3	%40	%13,3	%13,3
Elmaoğulları ve ark. (94)	2018	Adolesan	AUK	KOK (30 µg EE-desogestrel)	22	-	-	-	-
Patel ve ark. (96)	2012	Adolesan	AUK	KOK (50 µg EE içeren)	30	%8	-	%22	-
				NET	30	%6	-	%18	-
Srivaths ve ark. (97)	2015	Adolesan	ŞMK	KOK (30 µg EE-norgestrel) ve traneksamik asit değişimli	17	Tüm şikayetler: %72			
Creatsas ve ark. (98)	1998	Adolesan	AUK-O	KOK (50 µg EE-linestrenol)	25	-	-	%47	-
				KOK (30 µg EE-LNG)	50*	%4	-	%24	%6
Sen ve ark. (99)	2019	13-45	AUK-O	NET	50*	%22	-	%6	%8
				Vajinal halka (EE-etonogestrel)	30	%3	%30,3	-	%6,7
Jain ve ark. (100)	2016	15-45	AUK	KOK (30 µg EE-LNG)	28	%14	%14,2	-	%14
				Vajinal halka (EE-etonogestrel)	48	%4,2	-	%2	%6,25
Hashim ve ark. (101)	2012	20-35	ŞMK	NET	47	%12,8	-	%4,2	%4,2

\* Bu çalışmadaki hastaların %32'si adolesan yaş grubunda olarak bildirilmiştir.

**Tablo 5.2.** Benzer çalışmalarda tedavi başarısı.

Çalışma	Yıl	Yaş grubu	Tanı	Tedavi grubu	Hasta sayısı	Şikayetlerin tekrarlama sıklığı
Çalışmamız	2021	Adolesan	İdiyopatik AUK-O	KOK (30 µg EE-DRSP)	15	%6,6
				Transdermal 17β-E2-MPA	15	%20
Elmaoğulları ve ark. (94)	2018	Adolesan	AUK	KOK (30 µg EE-desogestrel)	22	%0*
Patel ve ark. (96)	2012	Adolesan	AUK	KOK (50 µg EE içeren)	30	%32
				NET	30	%11
Munro ve ark. (102)	2006	Erişkin	Akut ŞMK	KOK (35 µg EE-NET)	20	%24
				MPA	20	%12
Shabaan ve ark. (103)	2011	20-50	İdiyopatik menoraji	KOK (30 µg EE-LNG)	56	%32

\* Bu çalışmada tedavi sonrası şikayetlerin kısa süreli takipte hiçbir hastada tekrar gelişmediği belirtilmiş olmakla beraber takip süresi tam olarak belirtilmemiştir.

Elmaoğulları ve ark. (94) tarafından Türkiye’de yapılan, ŞMK ile başvuran 22 adolesan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada başvuru yaşı ortalaması  $13,9 \pm 1,7$  iken çalışmamızda benzer olarak  $14,3 \pm 1,5$  saptanmıştır. Aynı çalışmada ağır ŞMK ile başvuran %63,7 hasta saptanmışken çalışmamızda bu oran %26,2 olarak daha düşük saptanmıştır. Hastaların %86’sının 30 µg EE-desogestrel monofazik KOK tedavisi aldığı bu çalışmada kısa dönemde tedavi başarısı %100 olarak saptanmış ve çalışmamızdaki EE-DRSP KOK tedavisi alan hastalarda da %93,4 olarak yüksek bir oran izlenmiştir.

Patel ve ark. (96) tarafından yapılan puberte menorajisinde NET ile KOK (50 µg etinil östradiol içeren) tedavisini kıyaslayan 60 adolesan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 3 aylık tedavi sonrası ilaçsız takipte noretisteron grubunda şikayetlerin hastaların %11’inde tekrarlarlarken KOK grubunda %32 olarak daha fazla tekrarladığı raporlanmıştır. Tedavi süresindeki yan etkilere bakıldığında KOK grubunda %22

hastada bulantı-kusma ve %8 ara kanama şikayetini raporlanmıştır ve karın ağrısı şikayetine yer verilmemiştir. Çalışmamızda ise KOK grubunda tedavinin ilk 3 ayında en sık görülen şikayet %26,6 ile ara kanamalar olup daha sık görülmüştür, bulantı-kusma şikayeti ise %13,3 olarak Patel ve ark. çalışmasından daha az izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada yer almayan karın ağrısı şikayeti, çalışmamızda %20 olarak ikinci sıklıkta bildirilmiştir. Çalışmamızda iki tedavi grubu arasında hemogloblin değerinde yükselme açısından anlamlı fark izlenmemişken Patel ve ark. çalışmasında ise noretisteron grubunda KOK'a göre daha fazla hemogloblin yükselmesi saptanmıştır.

Srivaths ve ark. (97) tarafından yapılan, ŞMK ile başvuran 17 adolesanin dahil edildiği ve traneksamik asit ile 30 µg EE-norgestrel içeren KOK tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada ilk 3 ay bir tedaviyi alan hastalar sonraki 3 ayda diğer tedavi ile devam etmişlerdir. KOK tedavisi süresince %72 hasta yan etki bildirmişken, traneksamik asit tedavisi süresinde bu oran %20 olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda ise benzer olarak toplamda %63,3 hastada yan etki bildirilmiş olup EEDRSP grubunda %53,3, EMPA grubunda ise %73,3 olarak izlenmiştir.

Creastas ve ark. (98) tarafından yapılan, AUK-O ile başvuran 47 adolesanin dahil edildiği ve tenoksikam ile yüksek doz 50 µg EE-linestrenol KOK tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada hastalara akut menorajini kesilene dek tedavi verilerek bu süreçteki parametreler değerlendirilmiş. KOK tedavisi alan hastaların %72'sinde ağır gastrointestinal semptomlar ve baş dönmesi izlenmiş. Çalışmamızda günlük tek doz KOK kullanılmış olup daha az olarak %33,3 hastada hafif gastrointestinal şikayetler bildirilmiştir. Creastas ve arkadaşlarının çalışmasında akut tedavi başarısızlığı tedaviye rağmen transfüzyon veya küretaj gereksinimi olarak belirlenmiş ve bu oran KOK grubuna %40 izlenmiştir. Çalışmamıza ise tedavi başarısızlığı tedavi kesiminden sonraki 3 ay içerisinde başvuru şikayetlerinin tekrarlaması olarak tanımlanmış ve EEDRSP grubunda %6,6 ve oldukça daha az iken EMPA grubunda %20 olarak saptanmıştır.

Sen ve ark. (99) tarafından yapılan, AUK-O ile başvuran 32'si adolesan dönemde olacak şekilde 13-45 yaş arasındaki 100 hastanın dahil edildiği ve 30 µg EE-LNG içeren KOK ile NET tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada KOK grubunda en sık yan etki %24 ile bulantı-kusma olarak izlenmiş ve baş ağrısı %6 oranında, ara kanama ise %4 oranında izlenmiştir. Baş ağrısı sıklığı çalışmamızdaki KOK

grubunda %6,7 olarak bu çalışmayla uyumlu olmakla beraber ara kanama sıklığı çalışmamızda %26,6 ile oldukça daha fazladır.

Jain ve ark. (100) tarafından yapılan, AUK ile başvuran 15-45 yaş arasındaki 58 hastanın dahil edildiği ve EE-etonorgestrel içeren kombine kontraseptif vajinal halka ile 30 µg EE-LNG içeren KOK tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada vajinal halka grubunda en sık yan etki karın ağrısı olarak %30,3 saptanmış, ara kanama sıklığı ise oldukça az olarak %3 saptanmıştır. Aynı çalışmadaki KOK grubunda ise ara kanama, karın ağrısı ve baş ağrısı sıklığı %14 olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda ise en sık şikayet ara kanamalar olup EEDRSP grubunda %26,6 iken EMPA grubunda %53,3 olarak izlenmiştir. Karın ağrısı ise ikinci sıklıkta olarak sırasıyla %20 ve %40 saptanmıştır.

Hashim ve ark. (101) tarafından yapılan, ŞMK ile başvuran 20-35 yaş arası genç erişkin 95 hastanın dahil edildiği ve EE-etonorgestrel içeren kombine kontraseptif vajinal halka ile NET tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kombine kontraseptif tedavide ara kanama sıklığı %4,2 iken NET tedavisinde bu oran %12,8 olarak daha yüksek saptanmış fakat her ikisi de bizim çalışmamızdaki ara kanama oranlarından düşük saptanmıştır. Bu çalışmada tedavi memnuniyeti vanjinal halkada %70,8 ile NET tedavisindeki %42,5'ten fazla saptanmış fakat kendi çalışmamızdaki EEDRSP grubunun %93,3 menuniyet düzeyinden düşük kalmıştır ve EMPA grubundaki %66,7 memnuniyet düzeyine yakın saptanmıştır.

Munro ve ark. (102) tarafından yapılan, akut ŞMK ile başvuran 40 erişkin hastanın dahil edildiği ve 35 µg EE-NET içeren KOK ile MPA tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada KOK tedavisi sonrası şikayetlerin tekrarlama sıklığı %24 iken MPA tedavisi sonrası %12 olarak raporlanmıştır ve bu oranlar çalışmamızdaki EEDRSP grubu için olan %6,6 ve EMPA grubu için olan %20 oranları ile benzer düzeydedir.

Shabaan ve ark. (103) tarafından yapılan, idiyopatik menoraji ile başvuran 56 erişkinin dahil edildiği bir çalışmada ise 30 µg EE-LNG içeren KOK tedavisi sonrası şikayetlerin tekrarlama sıklığı çalışmamızdaki her iki gruptan fazla olarak %32 saptanmıştır.

Çalışmamızın EMPA grubundaki tedavi şeklinin uygulandığı bir çalışma saptanamamakla beraber, Tranquilli ve ark. (104) çalışmasında olduğu gibi 17β-E2

dozunun daha yüksek tutulduğu hormon replasman tedavilerinde perimenopozal kadınlarda araştırılmıştır. Holtorf'un çalışmasında (105) 17 $\beta$ -E2'nin sentetik türevlerine oranla bir biyoeşdeğer hormon olarak daha az yan etki gösterdiği, MPA'nın ise bir sentetik ilaç olarak biyoeşdeğer hormonlara kıyasla daha fazla yan etki gösterdiği gösterilmiştir. Tedavi dozu ve hasta yaş grubu oldukça farklı olduğundan bu çalışmalardaki bulgular çalışmamızla farklılık göstermektedir.

Çalışmamızdaki ara kanama sıklığı iki grup için %26,6 ve %53,3 iken diğer çalışmalarda bu oran %3 ile %22 arasında değişmektedir ve çalışmamızda oldukça daha yüksek bir oran saptanmıştır. Karın ağrısı şikayeti ise diğer çalışmaları destekler nitelikte %20-40 oranında görülmüştür. Bulantı-kusma şikayeti %13,3 olarak saptanmış ve diğer çalışmalarda %2 ile %24 arasında geniş bir aralıkta görülmekle beraber ortalama olarak benzer değerler gösterilmiştir. Baş ağrısı sıklığı da literatürdeki %4,2 ve %14 arasındaki değerlerle uyumlu olarak %6,7 ve %13,3 saptanmıştır.

Çalışmamız, adolesanlarda idiyopatik ovulatuvar disfonksiyon olgularının değerlendirilmesi açısından özgündür. Literatürde adolesanlarla yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Genel olarak ovulatuvar disfonksiyon veya tümüyle AUK olgularının dahil edildiği çalışmalar mevcutken spesifik olarak idiyopatik ovulatuvar disfonksiyon olgularının değerlendirildiği çalışma saptanamamıştır. Çalışmalarda çoğunlukla 3 aylık tedavi sonrası değerlendirme yapılmışsa da (96, 100, 101, 106) çalışmamıza benzer olarak 6 aylık tedavi sonrasında toplamda 12 aya kadar izlem yapılan çalışmalar da mevcuttur (103). Kombine oral veya vajinal kontraseptif tedavileri içeren çalışmalar olmakla beraber transdermal östrojen ve oral progesteron kombine tedavisini değerlendiren çalışma saptanamamıştır.

Tedavi başarısının değerlendirilmesinde literatürde sıklıkla akut menorajinin durdurulma süresi değerlendirilmişken (98) çalışmamızda menstrüasyon düzeninin normale dönme süresi yeni bir parametre olarak değerlendirilmiştir ve tedavinin ilk iki ayı içerisinde bu anlamda tedavi başarısının tüm tedavi gruplarında sağlandığı görülmüştür. Sıklıkla kullanılan diğer bir parametre olan tedavi memnuniyetine bakıldığında erişkin çalışmalarından farklı olarak KOK grubunda %93,3 olarak oldukça yüksek bir memnuniyet oranı saptanmıştır.

AUK tedavisinde KOK ve alternatif tedavilerin yan etkilerinin bildiriminde çalışmalar arasında belirgin varyasyon mevcuttur. Kombine kontraseptif tedavilerin östrojen ve progesteron türevi bileşenlerindeki farklılıkların yanı sıra, tedavi uygulama yolunun da (oral, vajinal, transdermal gibi) yan etki profilinde etkili olduğu görülmektedir. Adolesan olguların dahil edildiği çalışmalarda bu yan etkilerin sıklığının detaylı belirtilmemesi (97, 98) ve tüm yaş gruplarının dahil edildiği çalışmalardaki tedavi yan etkilerinin sıklığının yaş alt grupları içinde ayrıca belirtilmemesi (99, 100) çalışmaların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Tedavi yan etkilerinin periyotlara bölünerek değerlendirildiği adolesan çalışması saptanamamıştır. Bununla beraber, genel olarak AUK tedavisiyle alakalı Cochrane meta-analizlerinde de belirtildiği üzere yeterli sayıda ve büyük örneklemlerle randomize kontrollü çalışma olmadığı bildirilmektedir (86, 107, 108).

### **5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamız iki tedavi yöntemini oldukça spesifik bir hasta grubu içinde kıyasladığından örneklem büyüklüğü kısıtlı kalmıştır. Hastalara geriye dönük bir anket yapılmasıyla bilgi edinildiğinden hatırlama yanlılığı ihtimali akılda bulundurulmalıdır. Çalışmamız, hastaların 6 aylık tedavi süreci sonrası değerlendirmesini yaptığından, daha nadir görülen yan etkilerin (VTE, malignite oluşumu vb.) değerlendirilmesine imkan olmamıştır. Bunun için daha uzun süreli ilaç kullanımı, takip veya daha büyük bir örneklem gerekmektedir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 2018-2021 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine anormal uterus kanaması ile başvuran ve idiopatik ovulatuvar disfonksiyon tanısıyla izlenen hastaların değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla etinil östradiol ve drospirenon kombine oral kontraseptif tedavisi (EEDRSP) veya  $17\beta$ -östradiol transdermal yama ve oral medroksiprogesteron asetat kombine tedavisi (EMPA) alan toplam 30 hasta değerlendirildi. Çalışmamızın sonunda şu sonuçlara ulaşıldı:

1. Hastaların tedavi başlangıcındaki ortalama yaşı tüm hastalar için  $14,34 \pm 1,53$  yıl, EEDRSP grubunda  $14,03 \pm 1,79$  yıl ve EMPA grubunda  $14,65 \pm 1,21$  yıldır.
2. EEDRSP grubundaki hastaların %66,6'sı uzun süreli menstrüasyon kanamaları, %20'si aralıkları geniş menstrüasyon kanamaları, %33,3'ü aralıkları kısa menstrüasyon kanamaları, %53,3'ü ise miktarı artmış menstrüasyon kanamaları nedeniyle, EMPA grubundaki hastaların %86,6'sı uzun süreli menstrüasyon kanamaları, %40'ı aralıkları geniş menstrüasyon kanamaları, %46,6'sı aralıkları kısa menstrüasyon kanamaları, %73,3'ü ise miktarı artmış menstrüasyon kanamaları nedeniyle başvurmuştu.
3. EEDRSP grubunda, tedavinin ilk 3 ayında %26,6 hastada ara kanama, %20 hastada karın ağrısı, %13,3 hastada bulantı-kusma, %6,7 hastada baş ağrısı şikayetleri görülürken, EMPA grubunda %53,3 hastada ara kanama, %40 hastada karın ağrısı, %13,3 hastada bulantı-kusma ve %13,3 hastada baş ağrısı şikayetleri görülmüştür. EEDRSP tedavisiyle daha az yan etki görülmeyle beraber her iki tedavi grubu için de yan etkiler tedavi kesilmesini gerektirecek şiddete ulaşmamıştır.
4. Hiçbir tedavi grubunda da ağır ve hayatı tehdit edici yan etkiler görülmemiştir.
5. Her iki kombine kontraseptif tedavi ile de tedavinin ilk 2 ayı içerisinde menstrüasyonun düzene girdiği görülmüştür.

6. EEDRSP tedavisi EMPA tedavisine göre ilaç uyumu ve hasta memnuniyeti daha yüksek bir tedavi olarak görülmüştür.
7. Her iki tedavi grubu da tedavi memnuniyeti, tedavi kesildikten sonra başvuru şikayetlerinin tekrarlama sıklığı ve yan etki görülen hasta oranları ile yan etkilerin hafif olması göz önünde bulundurulduğunda idiyopatik ovulatuvar disfonksiyon tedavisinde başarılı olarak değerlendirilmiştir.

KOK tedavisi adolesan dönemdeki hastalarda erişkin çalışmaları ile kıyaslandığında daha başarılı sonuçlar vermektedir fakat genel olarak tedavi başarısıyla ilgili çok değişken veriler mevcuttur. Adolesanlarda ovulatuvar disfonksiyon nedenli anormal uterus kanamalarının tedavisi ve tedavi seçeneklerinin yan etkileriyle ilgili daha büyük örnekleme içeren, yeni tedavi modalitelerini de barındıran randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anormal uterus kanamalı adolesanlarda tedavi seçimi birçok parametreye bağlıdır. Adolesan dönemde HHO aksının immatür olması çok çeşitli klinik durumlarla başvurulara sebep olmakta ve tedavi seçimini güçleştirmektedir. Hayatı tehdit etmeyen fakat hayat kalitesini düşüren yan etkiler göz önünde bulundurulmalı ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Fleischman A, Gordon C. Adolescent Menstrual Abnormalities. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 2. 5 ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2007. p. 349-63.
2. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. I. A multicenter cross-sectional study of menarche. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. *J Adolesc Health Care*. 1986;7(4):229-35.
3. Hillard PJA. Menstruation in young girls: a clinical perspective. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(4):655-62.
4. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011;113(1):3-13.
5. Polis RL, Hertweck SP. Treatment Options for the Adolescent Patient Experiencing Abnormal Uterine Bleeding. *Current Treatment Options in Pediatrics*. 2016;2(3):184-95.
6. Howard SR, Roux Nd, Leger J, Carel JC, Dunkel L. Puberty and Its Disorders. In: Dattani MT, Brook CGD, editors. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 7 ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2020. p. 235-87.
7. Boswell HB. Normal Pubertal Physiology in Females. In: Dietrich JE, editor. *Female Puberty: A Comprehensive Guide for Clinicians*. New York: Springer Science+Business Media; 2014. p. 7-30.
8. Shan Y, Wray S. Prenatal Development of GnRH Neurons. In: Herbison AE, Plant TM, editors. *The GnRH Neuron and its Control*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2018. p. 15-42.

9. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Recent Prog Horm Res.* 1976;32:161-243.
10. Gan HW, Alatzoglou KS, Dattani MT. Disorders of Hypothalamo-Pituitary Axis. In: Dattani MT, Brook CGD, editors. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology.* 7 ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2020. p. 133-98.
11. Park SJ, Goldsmith LT, Weiss G. Age-related changes in the regulation of luteinizing hormone secretion by estrogen in women. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002;227(7):455-64.
12. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty in the female and its disorders. In: Sperling MA, Majzoub JA, Menon RK, Stratakis CA, editors. *Sperling Pediatric Endocrinology.* 5 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 528-600.
13. Dudas B, Merchenthaler I. Three-dimensional representation of the neurotransmitter systems of the human hypothalamus: inputs of the gonadotrophin hormone-releasing hormone neuronal system. *J Neuroendocrinol.* 2006;18(2):79-95.
14. Herbison AE. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(8):452-66.
15. Herbison AE. The Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator. *Endocrinology.* 2018;159(11):3723-36.
16. Navarro VM, Gottsch ML, Chavkin C, Okamura H, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. *J Neurosci.* 2009;29(38):11859-66.
17. Ruohonen ST, Poutanen M, Tena-Sempere M. Role of kisspeptins in the control of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis: old dogmas and new challenges. *Fertil Steril.* 2020;114(3):465-74.

18. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, André V, Marzagalli M, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Human Reproduction Update*. 2016;22(3):358-81.
19. Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun*. 1971;43(6):1334-9.
20. Burgus R, Butcher M, Amoss M, Ling N, Monahan M, Rivier J, et al. Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor (LRF) (LH - hypothalamus - LRF- gas chromatography - mass spectrometry - decapeptide - Edman degradation). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972;69(1):278-82.
21. Hall JE. Neuroendocrine Control of the Menstrual Cycle. In: Strauss JF III, Barbieri RL, editors. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 8 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 149-66.
22. Newton CL, Anderson RC, Millar RP. Modulators of GnRH Secretion and Therapeutic Applications. In: Herbison AE, Plant TM, editors. *The GnRH Neuron and its Control*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2018. p. 469-98.
23. Narayan P, Ulloa-Aguirre A, Dias JA. Gonadotropin Hormones and Their Receptors. In: Strauss JF III, Barbieri RL, editors. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 8 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 25-57.
24. Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018;463:131-41.
25. McNeilly A, Crawford J, Taragnat C, Nicol L, McNeilly J. The differential secretion of FSH and LH: regulation through genes, feedback and packaging. *Reproduction (Cambridge, England) Supplement*. 2003;61:463-76.
26. Strauss JF III, Williams CJ. Ovarian Life Cycle. In: Strauss JF III, Barbieri RL, editors. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 8 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 167-205.

27. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocrine Reviews*. 2011;32(1):81-151.
28. Hussein RS, Elnashar I, Amin AF, Abou-Taleb HA, Abbas AM, Abdelmageed AM, et al. Revisiting debates of premature luteinization and its effect on assisted reproductive technology outcome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019;36(11):2195-206.
29. Rama Raju G, Chavan R, Deenadayal M, Gunasheela D, Gutgutia R, Haripriya G, et al. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2013;6(4):227-34.
30. Kumar A, Banerjee A, Singh D, Thakur G, Kasarpalkar N, Gavali S, et al. Estradiol: A Steroid with Multiple Facets. *Horm Metab Res*. 2018;50(5):359-74.
31. Hall JE, Hall ME. Female Physiology Before Pregnancy and Female Hormones. In: Hall JE, Hall ME, editors. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 1027-44.
32. Lew R. Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;55:2-13.
33. Mesiano S. Endocrinology of Human Pregnancy and Fetal-Placental Neuroendocrine Development. In: Strauss JF III, Barbieri RL, editors. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 8 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 256-84.
34. Garibaldi LR, Chemaitilly W. Physiology of Puberty. In: Kliegman RM, St Geme JWS III, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 2898-9.
35. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):135-51.

36. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44(235):291-303.
37. Terasawa E. Postnatal Development of GnRH Neuronal Function. In: Herbison AE, Plant TM, editors. *The GnRH Neuron and its Control.* West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2018. p. 61-91.
38. Rance NE, Young WS III, McMullen NT. Topography of neurons expressing luteinizing hormone-releasing hormone gene transcripts in the human hypothalamus and basal forebrain. *J Comp Neurol.* 1994;339(4):573-86.
39. Uenoyama Y, Inoue N, Nakamura S, Tsukamura H. Central Mechanism Controlling Pubertal Onset in Mammals: A Triggering Role of Kisspeptin. *Frontiers in Endocrinology.* 2019;10(312).
40. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil.* 1967;12(1 Pt 2):77-126.
41. Findlay JK, Dunning KR, Gilchrist RB, Hutt KJ, Russell DL, Walters KA. Follicle Selection in Mammalian Ovaries. In: Leung PCK, Adashi EY, editors. *The Ovary.* 3 ed. London, UK: Academic Press; 2019. p. 3-21.
42. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996;17(2):121-55.
43. Clarke I. Generation of the GnRH Surge and LH Surge by the Positive Feedback Effect of Estrogen. In: Herbison AE, Plant TM, editors. *The GnRH Neuron and its Control.* West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2018. p. 325-56.
44. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1966;45(3):320-51.
45. Hoan K, Ascher-Walsh C. Abnormal Uterine Bleeding. In: Sperling R, editor. *Obstetrics and Gynecology.* Mount Sinai Expert Guides. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2020. p. 152-8.

46. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65.
47. Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(3):335-40.
48. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):24.
49. Membership of Heavy Menstrual Bleeding Guideline Committee. Heavy menstrual bleeding: assessment and management: National Institute for Health and Care Excellence; 2018 [updated 31 March 2020]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>.
50. Matteson KA, Scott DM, Raker CA, Clark MA. The menstrual bleeding questionnaire: development and validation of a comprehensive patient-reported outcome instrument for heavy menstrual bleeding. *Bjog.* 2015;122(5):681-9.
51. Moon L, Perez-Milicua G, Stambough K, Dietrich JE. Menstrual disorders and blood dyscrasias in adolescents. In: Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Gomez-Lobo V, editors. *Sanfilippo's Textbook of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2 ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2019. p. 165-9.
52. Friberg B, Ornö AK, Lindgren A, Lethagen S. Bleeding disorders among young women: a population-based prevalence study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(2):200-6.
53. Bradley LD, Gueye N-A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):31-44
54. Fraser IS, McCarron G, Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149(7):788-93.
55. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139(3):277-80.



56. Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, Kives S. The Utility of Routine Ultrasound in the Diagnosis and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(2):239-42.
57. Elizondo-Montemayor L, Hernández-Escobar C, Lara-Torre E, Nieblas B, Gómez-Carmona M. Gynecologic and Obstetric Consequences of Obesity in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(2):156-68.
58. Karaman K, Ceylan N, Karaman E, Akbayram S, Akbayram HT, Kaba S, et al. Evaluation of the Hemostatic Disorders in Adolescent Girls with Menorrhagia: Experiences from a Tertiary Referral Hospital. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32(3):356-61.
59. Díaz R, Dietrich JE, Mahoney D, Jr., Yee DL, Srivaths LV. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(6):324-9.
60. Kulkarni R. Improving care and treatment options for women and girls with bleeding disorders. *Eur J Haematol.* 2015;95 Suppl 81:2-10.
61. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril.* 2018;110(3):344-50.
62. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):176-85.
63. Chakraborty S, Khurana N, Sharma JB, Chaturvedi KU. Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;272(1):17-22.
64. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause.* 2009;16(1):50-9.

65. Prior JC, Seifert-Klauss V, Hale G. The Endocrinology of Perimenopause - New Definitions and Understandings of Hormonal and Bone Changes. In: Dvornyk V, editor. *Current Topics in Menopause*. Sharjah, U.A.E: Bentham Science Publishers; 2013. p. 54-83.
66. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2003;80(1):116-22.
67. Maslyanskaya S, Talib HJ, Northridge JL, Jacobs AM, Coble C, Coupey SM. Polycystic Ovary Syndrome: An Under-recognized Cause of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents Admitted to a Children's Hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(3):349-55.
68. Gray SH, French A, Emans SJ. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. In: Emans SJ, Laufer MR, DiVasta AD, editors. *Emans, Laufer, Goldstein's Pediatric & Adolescent Gynecology*. 7 ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2020. p. 419-29.
69. Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, Kawai M, Fujiwara M, Kimura M, et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endocr J*. 2010;57(12):1017-22.
70. Saei Ghare Naz M, Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2020;18(4):e106694.
71. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(5):1470-5.
72. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF, Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(10):3615-21.

73. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606-14.
74. Cools M, Köhler B. Disorders of Sex Development - Ovarian Dysgenesis and Primary Ovarian Insufficiency. In: Dattani MT, Brook CGD, editors. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 7 ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2020. p. 112.
75. Doyle N, Banks NK, Wolff EF. Mechanisms of Primary Ovarian Insufficiency. In: Santoro NF, Cooper AR, editors. *Primary Ovarian Insufficiency - A Clinical Guide to Early Menopause*. Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London: Springer International Publishing Switzerland; 2016. p. 75-100.
76. Wesevich V, Kellen AN, Pal L. Recent advances in understanding primary ovarian insufficiency. *F1000Res*. 2020;9.
77. Akçurum S, Bircan İ. Otoimmün Poliglandüler Sendromlar. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, et al., editors. *Temel Çocuk Endokrinoloji*. Millet Caddesi, Çapa, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 699.
78. Bastianelli C, Farris M, Bruni V, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 4. Effects on uterine and cervical epithelia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(2):163-82.
79. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 3. Inhibition of ovulation. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(11):1085-98.
80. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. Effects on hemostasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(10):1129-44.
81. Matthews D, Bath L, Högler W, Mason A, Smyth A, Skae M. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child*. 2017;102(10):975-80.
82. Kwan I, Onwude JL. Premenstrual syndrome. *BMJ Clin Evid*. 2015;08:806.

83. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1790-803.
84. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(10):601-14.
85. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003;46 Suppl 1:S7-s16.
86. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019(8).
87. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(3):315-26.
88. WHO Guideline Development Group. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5 ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
89. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1-103.
90. Powell A. Choosing the Right Oral Contraceptive Pill for Teens. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(2):343-58.
91. Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):615-21.
92. Barr F, Brabin L, Agbaje S, Buseri F, Ikimalo J, Briggs N. Reducing iron deficiency anaemia due to heavy menstrual blood loss in Nigerian rural adolescents. *Public Health Nutrition.* 1998;1(4):249-57.

93. Chan SS, Yiu KW, Yuen PM, Sahota DS, Chung TK. Menstrual problems and health-seeking behaviour in Hong Kong Chinese girls. *Hong Kong Med J*. 2009;15(1):18-23.
94. Elmaoğulları S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(3):191-7.
95. Sun Y, Wang Y, Mao L, Wen J, Bai W. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11457.
96. Patel NK, Patel S, Damor R, Pandya MR. Comparison of the efficacy and safety of norethisterone vs. combined oral contraceptive pills for the management of puberty menorrhagia. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2012;1(3):191-5.
97. Srivaths LV, Dietrich JE, Yee DL, Sangi-Haghpeykar H, Mahoney D, Jr. Oral Tranexamic Acid versus Combined Oral Contraceptives for Adolescent Heavy Menstrual Bleeding: A Pilot Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(4):254-7.
98. Creatsas G, Cardamakis E, Deligeoroglou E, Hassan E, Tzingounis V. Tenoxicam versus lynestrenol-ethinyl estradiol treatment of dysfunctional uterine bleeding cases during adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1998;11(4):177-80.
99. Sen S, Mandal T, Dutta A, Mondal H, Khalua T. A comparative study of norethisterone and combined oral contraceptive pill in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *CHRISMED Journal of Health and Research*. 2019;6(2):87-92.
100. Jain S, Vaid NB, Narang Y, Suneja A, Guleria K. A Randomised Controlled Trial Comparing the Efficacy and Side-Effects of Intravaginal Ring (Nuvaring®) With Combined Oral Hormonal Preparation in Dysfunctional Uterine Bleeding. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(3):Qc21-4.

101. Abu Hashim H, Alsherbini W, Bazeed M. Contraceptive vaginal ring treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial with norethisterone. *Contraception*. 2012;85(3):246-52.
102. Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral Medroxyprogesterone Acetate and Combination Oral Contraceptives for Acute Uterine Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(4):924-9.
103. Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception*. 2011;83(1):48-54.
104. Tranquilli AL, Mazzanti L, Cugini AM, Cester N, Garzett GG, Romanini C. Transdermal estradiol and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy are both antioxidants. *Gynecological Endocrinology*. 1995;9(2):137-41.
105. Holtorf K. The Bioidentical Hormone Debate: Are Bioidentical Hormones (Estradiol, Estriol, and Progesterone) Safer or More Efficacious than Commonly Used Synthetic Versions in Hormone Replacement Therapy? *Postgraduate Medicine*. 2009;121(1):73-85.
106. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(6):592-8.
107. Lethaby A, Wise MR, Weterings MAJ, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(2).
108. Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(9).

