

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

**DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMALI HASTALARDA ESTRADİOL
VALERATE + NORGESTREL (CYCLO-PROGYNOVA®) VEYA 17-BETA
ESTRADİOL + NORETHİSTERONE ACE TATE (TRISEQUENS®)
TEDAVİSİNDEN ÖNCEKİ İLE SONRAKİ ÖSTROJEN VE PROGESTERON
RESEPTÖR DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE BU TEDAVİLERE KLİNİK
CEVABIN İNCELENMESİ**

Hazırlayan
Dr. Mevlüde AYIK

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Metin İNGEÇ

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER

II

ONAY

III

TEŞEKKÜR

IV

ÖZET

V

ABSTRACT

VI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

3. GEREÇ VE YÖNTEM

18

4. BULGULAR

19

5. TARTIŞMA

26

6. KAYNAKLAR

30

ONAY

‘Disfonksiyonel uterin kanamalı hastalarda Estradiol valerate + Norgestrel (Cyclo-progynova®) veya 17-beta estradiol + Norethisterone acetate (Trisequens®) tedavisinden önceki ile sonraki östrojen ve progesteron reseptör düzeyinin karşılaştırılması ve bu tedavilere klinik cevabın incelenmesi’ isimli çalışmamızın Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu’nun 21.11.2007 tarih ve 462 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 10.12.2007 tarih ve 128 sayılı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız 12.12.2007 tarih ve 496 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 21.01.2008 tarih ve 65 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen, üzerimde büyük emekleri olan çok değerli hocam sayın Doç. Dr. Metin İngeç'e ve asistanlığım süresince mesleğimde yetişmem için yardımlarını esirgemeyen ve her türlü fedakarlığı gösteren diğer hocalarım Prof. Dr. Sedat Kadanalı, Doç. Dr. Yakup Kumtepe, Doç. Dr. Bünyamin Börekçi ve Yrd. Doç. Dr. Ragıp Atakan Al'a derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmanın veri tabanını sağlayan değerli katılımcılara, asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına, asistanlığımın aslında hayatımın ilk gününden beri desteklerini eksik etmeyen, her zaman ve her koşulda yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri bulunan aileme sonsuz teşekkürler...

Dr. MEVLÜDE AYIK

ÖZET

Bu çalışmada amacımız, disfonksiyonel uterin kanamada Estradiol valerate + Norgestrel (Cyclo-progynova®) veya 17-beta estradiol + Norethisterone acetate (Trisequens®) tedavisinden önceki ile sonraki östrojen ve progesteron reseptör düzeyini karşılaştırmak ve bu tedavilere klinik cevabı incelemektir.

Çalışmaya 01.12.2007 tarihi ile 01.12.2008 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran disfonksiyonel uterin kanama (DUK) tanısı konulan 60 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların endometrial kalınlık, tedavi öncesi hemogram, hemotokrit, endometrial kalınlık, siklus süresi, tedavi sonrası hemogram, hemotokrit, endometrial kalınlık, siklus süresi ve demografik özellikleri arasında fark yoktu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kanama süreleri Trisequens kullanan hastalarda daha kısa idi. Tedavi ile östrojen reseptörlerinde (ER) oluşan değişiklik her iki grupta anlamlı iken, progesteron reseptörlerinde (PR) oluşan değişiklik Cycloprogynova grubunda anlamlı idi. Fakat bu fark tedaviye cevapta belirgin bir değişikliğe neden olmadı. İki grup arasında ER ve PR'lerinde oluşan değişiklikler anlamlı değildi. Her iki tedavide de, hemogram, hemotokrit değerinde artma, siklus süresinde uzama, kanama süresinde azalma ve endometrium kalınlığında azalma anlamlı iken, ilaçlar arasında birbirine farklılık tespit etmedik. Yalnızca kanama süresinde azalma Cycloprogynova ile daha fazla idi.

Sonuç olarak, DUK tedavisinde hormonal preparatlar ile alınan klinik yanıtlar ER ve PR düzeyindeki azalmalar ile ilişkilidir. Tedavi başlangıcında reseptör düzeyinin tespiti ile klinik cevap arasında bir ilişki kurulabilir. Farklı tedavi modaliteleri üzerinde yapılacak karşılaştırmalı çalışmalar ile reseptör düzeyinde etki-klinik cevap ilişkisi daha da detaylandırılabilir. Çok daha geniş gruplarda yapılacak çalışmalar reseptör subtiplerini içererek belki de farklı hormonal preparatların hangi tip reseptör baskınlığında daha etkin olabileceğini göstererek, DUK sebepli histerektomi oranlarını azaltabilecektir.

Anahtar kelimeler: Disfonksiyonel uterin kanama, Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü

ABSTRACT

Our aim in this study was to compare receptor levels before and after Estradiol valerate + Norgestrel (Cyclo-progynova) and 17-beta estradiol + Norethisterone acetate (Trisequens) therapies and clinical responses to these therapies in dysfunctional uterine bleeding.

Sixty patients, who presented to Ataturk University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Department policlinics from 01.12.2007 to 01.12.2008 and diagnosed with dysfunctional uterine bleeding were included into the study.

Comparing the data before and after the therapies, there were no difference in terms of endometrial thickness, hemogram-hematocrit-endometrial thickness-cycle length parameters and demographic features of the patients. Bleeding time in patients using Trisequens was shorter after the therapy. While change in ER after the therapy was significant within both groups, for PR; it was only significant within Cycloprogynova group. However this difference in receptor numbers did not lead to any significant difference in clinical response. The changes in ER and PR between the two groups were not significant. For both therapies, increase in hemogram-hematocrit levels and cycle length and decrease in bleeding time and endometrial thickness were significant, however; we detected no significant difference between the two groups except that decrease in bleeding time was more in Cycloprogynova group.

Subsequently, in the treatment of DUB clinical responses to hormonal agents are associated with decrease in ER and PR. By detecting the initial receptor level at the beginning of the therapy, it would be possible to found a link between receptor numbers and clinical response. With comparative studies which will be applied upon different treatment modalities, it would be possible to detail further the effect on receptor level-clinical response relationship. Studies those can be undertaken in much larger groups, by including receptor subtypes, may reveal whether different hormonal agents would be more effective at a milieu in which any particular receptor type is dominant; hence lowering number of DUB indicated hysterectomies.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anormal uterin kanama, reproduktif period süresince oldukça sık karşılaşılan bir problemdir. Normal menstrüel siklus 28 gündür, menstrüasyon süresi ortalama 4 gün (2-7 gün) ve menstrüasyon süresince ortalama kanama miktarı 40 ± 20 ml dir (1). İntervallerin 21 günden daha kısa olması, menstrüasyonun 7 günden daha uzun süre devam etmesi, menstrüel kanama miktarının 80 ml' den fazla olması anormal uterin kanama olarak değerlendirilmektedir (1-4). Her kadın için sikluslarının süresi, menstrüasyonun miktarı ve süresi hemen hemen sabittir. Hastanın kendi normal menstrüasyon paterninde meydana gelen sapmalar anormal uterin kanamadır ve doktora başvurma nedenidir (1).

Anormal uterin kanama, pelvik organlara bağlı bir patolojiye (leiomyoma uteri, adenomiyosis, endometriyal ya da servikal polip, endometriyum ya da serviks kanseri, gebelik), sistemik bir hastalığa (hipotiroidi, koagülasyon bozuklukları, karaciğer hastalıkları) ya da iatrojenik olarak antikoagulan, dijital veya trankilizanların kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Yaklaşık %30 hastada organik veya anatomik herhangi bir neden saptanamaz. Pelvik veya sistemik herhangi bir patolojiye bağlı olmadan gelişen anormal uterin kanamalar, disfonksiyonel uterin kanama olarak adlandırılır. Tanısı ancak anormal uterin kanamaya neden olan diğer jinekolojik yada sistemik hastalıkların olmadığı gösterilerek konur (1,5,6).

Disfonksiyonel uterin kanamalar, menarş ile menapoz arasında herhangi bir zamanda gelişebilir ve anovulatuvar ya da ovulatuvar sikluslarla izlenir (7,8). Disfonksiyonel uterin kanamaların %90'ı anovulatuvardır (9). Anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalar genel olarak menarş sonrası ya da menapoz öncesi dönemde karşılaşılan klinik bir tablodur (9). Pubertede, GnRH'nın (gonadotropin serbestleştirici hormon) santral inhibisyonunun azalması sonucu, gonadotropin seviyeleri artar ve overlerde folikül gelişimi izlenir. Foliküllerden sentezlenen östrojenin folikül stimüle edici hormon (FSH) üzerine negatif feedback etkisi vardır ancak luteinizan hormon (LH) piki için gereken pozitif feedback mekanizma geç gelişir. Sonuç olarak, menarş sonrası ilk sikluslar genel olarak anovulatuvardır (1,10).

Perimenapoz döneminde, overyan foliküllerin sayısı ve kalitesi azalır. Yüksek FSH'ya rağmen LH pikini sağlayacak östradiol (E_2) düzeyi sağlanamaz. Sonuçta perimenapoz siklusları da genel olarak anovulatuvardır (11).

Anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalar, bir süre izlenen amenoreyi takiben gelişen düzensiz ve fazla miktarda olan kanamalarla karakterizedir. Kronik anovulasyon sonucu, endometriyumun karşılanmamış östrojene maruz kalması sonucu endometriyum karsinomu gelişme riski artar. Zaman içerisinde kronik anovulasyon sonucu gelişecek endometriyal proliferasyon sonucu

öncelikle endometriyal hiperplazi, daha sonra ise endometriyum kanseri gelişebilir (3).

Disfonksiyonel uterin kanamaların % 10' u ise ovulatuardır. Ovulatar disfonksiyonel uterin kanamalar, midsiklus, premenstrüel ya da postmenstrüel lekelenme tarzında kanama veya menoraji şeklinde izlenir. Genel olarak düzenli intervalleri olan ve premenstrüel semptomların izlendiği fazla miktarda olan kanamalardır (10).

Disfonksiyonel uterin kanamanın tedavisinde amaç; akut kanamanın kontrolü, anormal uterin kanamaların tekrarının önlenmesi ve anovulasyon sonucu endometriyumun karşılanmamış östrojene maruz kalmasının uzun dönem sonuçlarının önlenmesidir (10).

Ovulatar disfonksiyonel uterin kanamada nonsteroid antiinflamatar ilaçlar, antifibrinolitik ajanlar, progesteronlu rahim içi araçlar veya oral kontraseptifler ile kanamalar kontrol altına alınabilir (8). Ancak siklik progesteron tedavisinden bu grup hasta % 10-20 oranında yararlanabilir (6,12). Anovulatar disfonksiyonel uterin kanamaların tedavisinde ise oral kontraseptifler veya siklik progesteron kullanılır (12).

Dokuların seks steroid hormonlarına olan reaksiyonlarının özgülüğü hücre içi reseptör proteinlerinin varlığına bağlıdır. Östrojen reseptörleri (ER) ve progesteron reseptörleri (PR) steroid reseptör ailesine üyedir. Foliküler fazda endometrium epitel ve stromasında ER artar, ovulasyondan sonra geç luteal fazdaki seviyenin altına ulaşana kadar azalır (13,14). Epitelde PR foliküler fazda artar, luteal fazda azalır. Fakat menstruasyona kadar stromada yüksek seviyede kalır (13,15). Östrojenik etki özellikle epitelyal hücrelerde ER β ile düzenlense de endometriumda ER α dominanttır (16). Endometriumda kantitatif olarak dominant olan PR izoformu; PRA'dır (17).

Biz bu çalışmada; disfonksiyonel uterin kanamada Estradiol valerate + Norgestrel (Cycloprogy nova®), 17-beta estradiol + Norethisterone acetate (Trisequens®) tedavisinden önceki ile sonraki östrojen ve progesteron reseptör düzeyini karşılaştırarak ve bu tedavilere klinik cevabı inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

A. NORMAL MENSTRÜEL FİZYOLOJİ

Endometriyum morfolojik olarak, fonksiyonel tabaka olarak adlandırılan üst 2/3 ve bazal tabaka olarak adlandırılan alt 1/3 kısımlardan oluşur. Fonksiyonel tabaka, blastokist implantasyonu için hazırlanır ve proliferatif, sekretuar ve dejenerasyon evrelerinin gerçekleştiği kısımdır. Bazal tabaka ise, menstrüasyon sonrası endometriyumun rejenerasyonunu sağlar (18-20).

1. Proliferatif Faz:

Proliferatif faz, overlerde folikül gelişimi ve östrojen sekresyonu ile birliktedir. Tübüler görünümdeki ve tek sıra kolumnar epitel ile örtülü olan endometriyal bezlerde glandüler epitelyal proliferasyon belirgindir ve sonuç olarak psödostratifiye bir görünüm oluşur. Stromal kısım ise menstrüasyon dönemindeki kollabe halinden daha ödematöz bir görünüme sahiptir. Glandüler epitelyal, stromal ve endotelyal proliferasyon, serum östrojeninin pik yaptığı 8-10. günlerde maksimumdur (20,21).

2. Sekretuar Faz:

Ovulasyon sonrası, endometriyumda hem östrojen hem de progesteronun etkisi birlikte izlenir. Epitel kalınlığı daha fazla artmaz ve ovulasyon sonrası 3. günde durur. Bunun nedeni ise progesteron tarafından östrojen etkisinin antagonize edilmesidir (21,22).

Bu dönemde, endometriyal bezler ve spiral arteriollerde kıvrımlanmalar izlenir ve stroma oldukça ödemlidir (10). Ovulasyonun gerçekleştiğini gösteren ilk histolojik bulgu ise siklusun 17. gününde, glandüler epitel hücrelerinde subnükleer vaküollerin oluşmasıdır. Bunu glikoprotein ve peptidlerin endometriyal kaviteye sekresyonu takip eder (20).

3. Menstrüasyon Fazı:

Korpus luteum dejenerasyonu sonucu serum östrojen ve progesteron seviyelerinin düşmeye başlaması ile spiral arteriollerde vazomotor reaksiyon izlenir. Doku iskemisi sonucu nötrofil migrasyonu başlar; sonuç olarak prostoglandin seviyeleri artar (3,10,20,21).

Östrojen ve progesteron seviyelerinin düşmesi ile, aynı zamanda lizozomal membran stabilitesi bozulur ve lizozomal enzimler epitelyal hücrelerin sitoplazmasına geçer ve apoptosis gerçekleşir (20). Yine serum hormon seviyelerinin düşmesi ile stromada bulunan metalloproteinazlar aktive olur ve ekstraselüler matriks degradasyonu başlar (22).

Menstrüel sıvı; fonksiyonel tabaka, enflamatuar hücreler, eritrositler ve proteolitik enzimlerden oluşur. Proteolitik enzimlerden bir tanesi plazmindir ve fibrinolize neden olarak menstrüel kanın akışkanlığını sağlar (20).

B. NORMAL MENSTRÜASYON

Menstrüel siklus, bir önceki menstrüel siklusun ilk günü ile sonraki menstrüel siklusun ilk günü arasındaki intervaldır (1). Normal menstrüel siklus ortalama 28 gün sürer (21-35 gün). Menstrüasyon süresi ortalama 3-4 gündür (2-7 gün). Menstrüasyon sırasında ortalama kanama miktarı 35 ml'dir (20-80 ml) (1,19,23-25).

C. ANORMAL UTERİN KANAMA

Anormal uterin kanama, menstrüel intervallerin 21 günden daha kısa olması veya menstrüasyon süresinin 7 günden daha uzun olması veya menstrüel kanama miktarının 80 ml' den fazla olmasıdır (1-4,23,25). Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %20'sini etkiler ve jinekoloğa sık başvuru nedenlerindendir (3,9,26,27).

ETİYOLOJİ

Anormal uterin kanama pelvik ya da sistemik olmak üzere organik bir nedene bağlı olarak gelişebileceği gibi; herhangi bir organik nedene bağlı olmadan da gelişebilir. Organik nedene bağlı olmadan gelişen anormal uterin kanamalar disfonksiyonel uterin kanama olarak adlandırılırlar (1,5,6,26).

1.Organik Sebepler:

Anormal uterin kanamaların sık nedeni olmasalar da, ciddi sistemik hastalıkların ilk bulgusu olabilirler (3).

Organik nedenler reprodüktif veya sistemik hastalıklara sekonder olabilecekleri gibi iyatrojenik de olabilirler (1,5).

1. 1. Reprodüktif Sistem Hastalıkları

Gebelik komplikasyonları: Ektopik gebelik, düşük tehtidi, gestasyonel trofoblastik hastalık anormal uterin kanama nedeni olabilir (3,28).

Benign pelvik lezyonlar: Myoma uteri, endometriyal polip, servikal polip, servikal erozyon, servisit, travmatik vajinal lezyonlar anormal uterin kanama nedeni olabilirler (1,28,29).

Vulvar-vajinal lezyonlar özellikle adölesan dönemde vajinal kanamaya neden olurlar. Bunların arasında vulvovajinit, yabancı cisim, travma, sarkoma botrioides gibi nedenler sayılabilir (28).

Enfeksiyonlar: Endometriyum (endometrit) veya fallop tüpleri (salpenjit) gibi üst genital

sistem enfeksiyonlarında ateş, titreme, pelvik ağrı, uterin veya adneksiyel hassasiyet, beyaz küre sayısında artış gibi bulguların yanısıra anormal uterin kanama da izlenebilir (1,28).

Malign pelvik lezyonlar: Endometriyum kanseri, serviks kanseri, daha nadir olarak da vajinal, vulvar maligniteler ve östrojen salgılayan over tümörleri anormal uterin kanama nedeni olabilirler (8).

1. 2. Sistemik Hastalıklar

Kanama diyatezleri, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları ve endokrinolojik hastalıklar anormal uterin kanama nedeni olabilirler (8).

Kanama diyatezleri: Adölesan dönemde menoraji saptanan hastaların %20' sinde kanama diyatezi saptanır. Anamnezde kolay morarma, ailede kanama diyatezi öyküsü ve özellikle nonsteroid antiinflamatuvar kullanılması ile izlenen kanama epizodları araştırılmalıdır (30). Bunların arasında en sık görülenler, von Willebrand hastalığı, protrombin eksikliği, idiopatik trombositopenik purpura ve faktör II, V, VII, XI eksiklikleridir (3,23,30).

Karaciğer hastalıkları: Sirozda anormal uterin kanama görülmesinin en az iki mekanizması vardır. Östrojen metabolizması ve konjügasyonu azalır ve sonuç olarak serum serbest östrojen seviyeleri artar (23). Bunun yanı sıra karaciğerin koagülasyon faktör sentezi azalmıştır. Bu durumda genellikle anovulasyona sekonder olarak menoraji gelişir (1,3,8).

Böbrek hastalıkları: Böbrek hastalıklarında östrojen ve progesteronun normal atılımı azalmıştır ve sonuç olarak menstürasyonun normal endokrin kontrolü bozulur (3).

Endokrinolojik hastalıklar: Hipotiroidi, prolaktin sentez bozuklukları, konjenital adrenal hiperplazi gibi endokrinolojik hastalıklar anormal uterin kanama nedeni olabilirler (1,3,8).

1. 3. İyatrojenik nedenler

Antikoagülan ajanların, digital, trankilizan, nöroleptiklerin kullanımı sonucu ya da depo progesteron, östrojen replasman tedavisi ya da intrauterin araç kullanımına bağlı olarak anormal uterin kanama gelişebilir (1,3,8).

2. Disfonksiyonel Uterin Kanama

Anormal uterin kanaması olan hastaların %30' unda organik bir neden saptanamaz (12). Bu grup disfonksiyonel uterin kanama olarak adlandırılır ve tanısı ancak anormal uterin kanamaya neden olan jinekolojik ve sistemik hastalıkların ekartasyonu ile konur (2,31,32).

Disfonksiyonel uterin kanamalar, menarş ile menapoz arasında herhangi bir zamanda olabilir ve anovulatuvar ya da ovulatuvar sikluslarla izlenir (7,8,31).

Östrojen çekilme kanaması:

Östrojen tedavisinin kesilmesi ya da uterusun korunduğu bilateral ooferektomi gibi medikal ya da cerrahi nedenlerle hipoöstrojenik durum oluşması sonucu gelişir. Bu kanamanın mekanizması; östrojen tarafından sağlanan endometriyal proliferasyonun artık sağlanamamasıdır (11,26,33).

Progesteron çekilme kanaması:

Korpus luteumun cerrahi olarak alınması gibi durumlarda ortaya çıkar. Fakat endometriyumun östrojenin proliferatif etkisine maruz kalmış olması gerekmektedir (20,26,33).

Progesteron kırılma kanaması:

Sadece progesteron içeren kontraseptifler kullanılırken izlenebilir. Östrojen-progesteron arasındaki dengenin progesteron lehine kayması ile karakterizedir (20,26,33).

2. 1. Anovulatuvar Disfonksiyonel Uterin Kanama

Östrojen kırılma kanaması

Anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalar özellikle postmenarş ya da premenapozal dönemlerde oldukça sık karşılaşılan klinik bir tablodur (23,34) ve disfonksiyonel uterin kanamaların %90' ı anovulatuvar (9,31,35). Anovulatuvar sikluslarda, hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks bozulmuştur ve endometriyum sürekli olarak progesteron tarafından karşılanmamış östrojen uyarısına maruz kalır (23,26). Endometriyumun fazla kalınlaşması sonucu, sporadik ve koordine olmayan endometriyal kayıplar oluşur. Sonuç olarak düzensiz aralıklarla oluşan uzamış kanamalar ortaya çıkar (3). Genel olarak birkaç ay süren amenore sonrası gelişen uzun kanama epizodları anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamayı gösterir (10,23,35,36). Bazen düzenli sikluslarla izlenen hipermenore şeklinde olabilir (37).

Menarş sonrası dönemde, anovulatuvar sikluslar oldukça sıktır. Bunun nedeni ise hipotalamo-hipofizer aksın matürasyonunun henüz tam olarak tamamlanmamış olmasıdır (12,35). Östradiol'ün pozitif feed back mekanizması en son gelişen nöroendokrin değişikliktir. Sonuç olarak östrojene LH piki ile yanıt verilemez ve ovülasyon gerçekleşemez. Bu nedenle sikluslar anovulatuvar ve endometriyum karşılanmamış östrojenin proliferatif etkisi altındadır (1,10).

Perimenapozal dönemde, folliküllerin sayısı ve kalitesi azalır (10). Follikülogenez yeterli değildir ve sentezlenen östrojen midsiklus LH pikini sağlayamaz. Bunun sonucunda folliküler luteal transformasyon oluşmaz. Aluteal ve anovulatuvar sikluslar sonucu endometriyum karşılanmamış östrojene maruz kalır ve endometriyal proliferasyon gelişir. Menstrüel intervaller ovulatuardan anovulatuvar sikluslara geçiş ile uzar (11). Menstrüel paterndeki bu değişiklikler kronolojik yaşa bağlı

olarak gelişse de esas olarak hipotalamo-hipofizer-overyan aksın biyolojik yaşına bağlıdır (11).

2. 2. Ovulatuvar Disfonksiyonel Uterin Kanama (Menoraji)

Disfonksiyonel uterin kanamaların sadece %10' u ovulatuardır (6). Regüler aralıklarla olan ve premenstrüel semptomların eşlik ettiği kanamalardır (10). Menorajide neden hipotalamo-hipofizer-overyan aksın bozulması değildir (9). Sonuç olarak dikkatler endometriyumda bulunan ve menstürasyonu kontrol eden fokal faktörlere yönelmiştir (9).

Menstürasyon başladığı zaman, fonksiyonel tabakada bulunan spiral arteriollerin içerisinde trombuslar oluşur ve hemostazdan sorumludur. Fonksiyonel tabakanın deskuamasyonu sonrası, reepitelizasyon tamamlanana kadar vazokonstriksiyon ile hemostaz sağlanır (2).

Ovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamanın farklı bir mekanizması yoktur ve normal menstürasyon sırasındaki mekanizmalarla oluşur; hemostatik trombus oluşumunun yetersiz veya yavaş olması ya da yetersiz vazokonstriksiyon ile hemostazın sağlanamaması sonucu gelişir. Sonuç, kanama miktarının fazla olmasıdır (menoraji) (2).

i. Disfonksiyonel Uterin Kanamada Endometriyal Fibrinolitik Aktivite

Plazmin tarafından fibrinin degradasyonu, normal menstrüel kanın akışkanlığını sağlayan mekanizmadır. Fakat fazla miktarda menstrüel kanaması olanlarda, endometriyal plazminojen aktivatörlerinin konsantrasyonu ve fibrinolitik aktivite daha yüksek oranlardadır (5,38,39, 40). Artmış fibrinolitik aktivite yalnız endometriyumdadır, periferik fibrinolitik aktivite değişmez (39). Fibrinolitik inhibitör olan traneksamik asid tedavisi ile menstrüel kanama miktarının azalması menorajide artmış fibrinolitik aktivite mekanizmasını destekler. Bu tedavi menstrüel kanamanın %90' ının gerçekleştiği ilk 3 gün verilmelidir (2,3,9).

ii. Disfonksiyonel Uterin Kanamada Prostaglandinler

Prostaglandinlerin (PG) endometriyal hemostazda önemli fonksiyonları vardır. Tromboksan A_2 'nin, primer kaynağı plateletlerdir. Vazokonstriktör bir ajandır ve platelet agregasyonunu stimüle eder (2,3,5,9,41,42).

Prostaglandin I_2 (prostasiklin) ise tromboksan A_2 'nin tersine vasodilatör bir ajandır ve primer kaynağı endotelial hücrelerdir (43).

Endometriyal hemostaz için prostasiklin ve tromboksan A_2 arasında denge olması önemlidir. Prostaglandin E_2 ve $F_{2\alpha}$; hem platelet agregasyonuna neden olurlar, hem de myometrial kontraksiyonu artırırlar. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ aynı zamanda vazokonstriktördür. Prostaglandin E_2 'nin ise belirgin vazodilatör etkisi vardır (43).

Endometriyumdaki majör prostaglandinler; PG E₂ ve PG F_{2α}' dır. Prostaglandin ve tromboksan A₂ ise daha az oranlarda bulunurlar. Menorajik hastalarda, PG E₂ seviyesinin ve PG E₂ reseptörlerinin arttığı fakat PG F_{2α} ve tromboksan A₂ seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak vazodilatasyon ve platelet agregasyon inhibisyonu ile menstrüel kanama miktarında artma izlenir (31). Prostaglandin sentez inhibitörleri ile, menorajik hastalarda kanama miktarı %30 azaltılabilir (3).

2. 3. Disfonksiyonel uterin kanama tedavisi

Disfonksiyonel uterin kanamanın tedavisindeki amaç, akut kanama kontrolü, anormal uterin kanamaların tekrarının önlenmesi ve özellikle anovulatuvar sikluslar sonucu karşılanmamış östrojene maruz kalan endometriyumda gelişebilecek uzun dönem komplikasyonların önlenmesidir (10,44).

Tedavi protokolünü belirlerken hastanın yaşı, paritesi, fertilité istemi ve kanama paterni önemlidir (7,45).

MEDİKAL TEDAVİ:

1- Siklik progesteron:

Oral progestinler hem ovulatuvar hem de anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamaların tedavisinde kullanılırlar (34). Ancak esas olarak anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamaların tedavisinde kullanılırlar (46). Ovulatuvar disfonksiyonel uterin kanama tedavisinde başarı oranı sadece %10-20' dir (6,12,47,48). Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada, oral progesteronlar ile anovulatuvar endometriyumun (proliferatif endometriyum) sekretuar transformasyonu gösterilmiştir (34).

Medroksiprogesteron asetat; 10mg/gün dozunda ve her siklus 10 gün, adet 16-25. günleri arasında verilir (6,12,49). Bu protokole aynı zamanda medikal küretaj da denir.

Ovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamada kısa süreli düşük doz progesteron tedavisinin yeri yoktur. Medroksiprogesteron asetat 30 mg/gün dozunda ve menstrüel siklusun 5-26. günleri arasında kullanıldığı zaman etkili olabilir. Menstrüel kanama miktarını %34 oranında azaltır (50,51).

2- Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar:

Menoraji genel olarak, prostaglandin sentezindeki dengesizlik ve artmış fibrinolitik aktivite ile karakterizedir. Bu nedenle menorajide, nonsteroid antiinflatuar ajanlar (mefenamik asid, ibuprofen, naproksen) ilk tedavi seçeneğidir (8,9). Mefenamik asid 500 mg, günde 3 kez; ibuprofen

400 mg, günde 3 kez; naproksen sodyum, günde 4 kez, 550 mg yükleme dozunu takiben kullanılırlar (21). Kanama miktarını %30-50 oranında azaltırlar (7,9,12,46,52). Oral kontraseptifler ile kombine edildikleri zaman daha başarılı sonuçlar elde edilir (3,48,52).

Menoraji tedavisinde kullanılırken, menstrüasyon başlamadan hemen önce tedaviye başlanır ve menstrüasyon süresince ya da menstrüasyonun ilk 3 günü (53) 6 saat aralarla kullanılır (3,23,48).

Nonsteroid antiinflatuar ajanların yan etkileri gastrointestinal sistemle ilgilidir; dispepsi, bulantı, kusma ve diyareye neden olurlar (7). Bu nedenle gastrik ülseri olan hastalarda kontraendikedir (52).

İdeal tedavi, ucuz, yan etkileri az olan ve kullanımı kolay olan tedavidir (54). Yan etkilerinin oldukça az olması ve sadece menstrüasyon sırasında kullanılmaları nedeniyle nonsteroid antiinflatuar ajanlar bu protokole uygundur (50). Ancak en önemli dezavantajları, tedavi kesildikten hemen sonra kanama miktarının tedavi öncesi miktarına dönmesidir (23).

3- Antifibrinolitik Ajanlar:

Menoraji genel olarak, prostaglandin imbalansı ve artmış fibrinolitik aktivite ile karakterizedir. Bu nedenle menorajide, antifibrinolitik ajanlar başarıyla kullanılırlar (8,38). Antifibrinolitik ajanların etkinliği 'lizin'e olan benzerliklerinden kaynaklanır. Bu sayede plazminojenin, plazminojen aktivatörün esas kaynağı olan endotel hücrelerine bağlanmasına ve sonucunda menorajide artmış olarak bulunan plazminojen aktivatörlerin daha az sentezlenmesine neden olurlar. Sonuç olarak menstrüel kanama miktarı azalmış olur (38).

Bu grup içerisinde traneksamik asid ve ε aminokaproik asid yer alır (2,8). Kanama miktarını %50 oranında azaltırlar (9,12,38,46). Traneksamik asid "Transamin (Fako) 250 mg/tb" 1'er gram 8 saat aralarla menstrüasyonun ilk 3 günü kullanılır (6).

Antifibrinolitik ajanların başlıca yan etkileri; bulantı, baş dönmesi, diyare, baş ağrısı ve allerjik reaksiyonlardır (3). Antifibrinolitik tedavi sırasında intrakraniyel tromboemboli riski artmıştır, bu nedenle risk grubundaki hastalarda tercih edilmezler (7,38,40).

4- Oral Kontraseptifler (OKS), Hormon Replasman Tedavileri (HRT):

Hem menstrüel kanama miktarını azaltır, hem de regüler siklusların oluşmasını sağlarlar (55). Endometriyal atrofi yaparak kanama miktarını %53 kadar azaltırlar (7,12,56). Özellikle kontrasepsiyon istemi olan hastalarda tercih edilir (12,57).

OKS' lerde bulunan östrojen etinil östradiol, 19-nortestosteron progestinler ise noretindron, noretinodrel, noretindron asetat, norgestrel, norgestimat, desogestrel, drospirenon ve gestoden'dir. Norgestrel'in aktif izomeri levonorgestrel'dir. Progestinler çoğunlukla noretindrona dönüşerek

etkilerini gösterirler. Norgestimat her ne kadar yeni jenerasyon progestin olsa da levonorgestrele dönüşerek etki eder ve bu nedenle norgestimat içeren OKS'ler 2. kuşak OKS grubuna girerler.

Düşük doz OKS'ler: Etinil östradiol içeriği 50 µg'dan azdır. "Myralon (Organon) 20 µg etinil östradiol ve 0.15 mg degestrol"

1. kuşak OKS' ler: Etinil östradiol içeriği 50 µg ya da daha fazladır. "Ovral (Wyeth) 50 µg etinil östradiol ve 0.25 mg levonorgestrel"

2. kuşak OKS' ler: Levonorgestrel, norgestimat ya da noretindron grubundan başka bir progesteron ile beraber 30-35 µg etinil östradiol içerirler. "Lo-ovral (Wyeth) 30 µg etinilöstradiol ve 0.15 mg levonorgestrel"

3. kuşak OKS' ler: Desogestrel ya da gestoden ile beraber 20-30 µg etinil östradiol içerirler. "Desolett (Organon) 30 µg etinil östradiol ve 0.15 mg desogestrel veya Ginera (Schering) 30 µg etinil estradiol ve 0.075mg gestoden"

HRT' ler: Estradiol valerate + Norgestrel Cyclo-progynova (Schering) 21 tb; beyaz tabletlerde 2 mg Estradiol valerate ; turuncu tabletlerde 2 mg Estradiol valerate + 0.5 mg Norgestrel

17-beta estradiol + Norethisterone acetate Trisequens (Novo Nordisk) 28 tb; mavi tabletlerde 2 mg 17-beta estradiol, beyaz tabletlerde; 2 mg 17-beta estradiol + 1 mg Norethisterone acetate; kırmızı tabletlerde; 1 mg 17-beta estradiol

OKS' ler kontraseptif ajanlar olmalarının yanı sıra pek çok farklı amaçla da kullanılırlar: Disfonksiyonel uterin kanama, dismenore, endometriyozis, akne, hipotalamik amenore, premenstüriyel sendrom gibi. OKS' ler özellikle anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamaların tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca kontraseptif etkilerinin yanı sıra nonkontraseptif etkileri de vardır. OKS kullanan kadınlarda endometriyum ve over kanserleri daha az oranda saptanır. Ovulasyonu inhibe ettiği için ektopik gebelik görülme oranı azalır. Endometrit, salpenjit, myom uteri ve over kistleri ayrıca dismenore ve anemi OKS kullanan kadınlarda daha az sıklıkla saptanır.

OKS kullanımı bazı durumlarda kesinlikle kontraendikedir (58):

1. Ailesinde ya da kendisinde tromboflebit ya da tromboembolik bozukluk, serebral vasküler hastalık, koroner tıkanıklık veya bu durumlarla ilgili anamnez veya bu problemlere predispozisyon yaratacak durumlar.

2. Akut karaciğer hastalığı, karaciğer fonksiyonları normale dönene kadar.

3. Meme kanseri

4. Tanısı konmamış, nedeni bilinmeyen vajinal kanama

5. Gebelik

6. 35 yařın üzerinde olup sigara içilmesi
7. Ağır hiperkolesterolemi veya hipertrigliseridemi
8. Artmış kan basıncı

OKS kullanımı sırasında bazı yan etkiler de izlenebilir. Bunlardan en önemlisi kırıma kanamalarıdır. Hastaların OKS'ye devam etmeme nedenlerinin başında gelir. Sıklıkla tedavinin başlandığı, ilk birkaç ay içinde izlenirler. Özellikle düşük doz OKS kullanımı sırasında izlenir. Nedeni ise endometriyumun kendisini daha kalın formundan, OKS içerisindeki hormon seviyeleri tarafından sağlanan daha ince bir forma adapte etmesidir.

OKS kullanımı sırasında izlenen diğeri bir durum ise amenore'dir. Özellikle düşük doz OKS'lerin kullanımı sırasında gelişir. Nedeni ise OKS içinde bulunan östrojen miktarının endometriyum proliferasyonunu yeterince sağlayamaması ve sonuçta progesteron etkisiyle atrofik endometriyum gelişmesidir. Bu durum özellikle gebelik belirtisi olabileceği için önemlidir. Gebelik olmadığından emin olarak amenoreye rağmen OKS kullanımına devam edilebilir (59).

Kilo artışı düşük doz OKS'ler ile görülmez. Migren ağrısında artış eğer yüksek doz OKS ile görülürse düşük doza geçilmelidir. Ancak auranın eşlik ettiği gerçek vasküler migrende OKS kullanılmamalıdır.

Arteriyel tromboz riski özellikle 35 yaş üzeri sigara içen kadınlarda veya hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörü bulunanlarda artar. Venöz tromboz riski ise sadece koagülasyon bozukluğu bulunanlarda artar. Bu nedenle, venöz tromboz riski açısından sadece aile öyküsü veya tromboemboli öyküsü olanlarda OKS kullanılmamalıdır. OKS sağlıklı ve genç kadınlarda oldukça güvenle kullanılabilir. Fakat 35 yaş üzerinde kullanımlarında sigara içimi (10) ya da başta hipertansiyon olmak üzere kardiyovasküler risk faktörleri açısından sorgulanmaları gerekir (60).

5- Danazol

Androjenik özellikleri olan sentetik bir steroid'dir (7). Endometriyal atrofiye neden olarak menoraji tedavisinde kullanılabilirler (7). "Danozin (Koçak) 50-100-200 mg/tb" 200-400 mg/gün dozunun 12 hafta kullanılması ile çok iyi sonuçlar alınır (46,61), menstrüel kanama miktarı 200 ml'den 25 ml'ye kadar azalır (48). Menstrüel kanama miktarını %96 oranında azaltırlar (48). Yan etkileri ise androjenik etkiye bağlı olarak gelişen virilizm ve hirsütizm başta olmak üzere kilo artışı, depresyon, akne, serum HDL düzeylerinde azalma ve baş ağrısıdır (7). Şiddetli yan etkileri nedeniyle, disfonksiyonel uterin kanama tedavisinde çok etkili olsalar da tercih edilmezler (9,10).

6- GnRH Agonistleri (GnRHa):

GnRH agonistleri "Decapeptyl (Er-Kim) 3.75 mg triptorelin asetat, Lucrin Depot (3.75 mg löprolid asetat) 4 haftada bir IM, Lucrin Depot 3M (11.25 mg löprolid asetat) 3 ayda bir (Abbott), Zoladex Depot (3.6 mg goserelin asetat) 1 aylık form, Zoladex LA (10.8mg goserelin asetat) 3 aylık form (Zeneca)", hipofizden gonadotropin salınımını suprese ederek, overlerden steroid sentezini inhibe ederler (62-64). Medikal menapoza neden olurlar ve sonuç olarak amenore gelişir (47). Tedavi süresince menstüriyel kanama miktarı 100-200 ml'den 0-30 ml' ye kadar azalır (47). İlk siklusta bu azalma %30-50 oranındadır (65). Fakat GnRH analogları ile amenorenin ortaya çıkması için 3-4 hafta kadar bir süre geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle GnRH analogları disfonksiyonel uterin kanamanın akut tedavisinde kullanılmazlar (45).

Osteopeni, sıcak basması, vajinal kuruluk gibi hipoöstrojenemiye bağlı yan etkileri vardır (9,47,64). Şiddetli yan etkileri nedeniyle, disfonksiyonel uterin kanama tedavisinde çok etkili olmalarına rağmen tercih edilmezler (9,46). Hem pahalı ajanlar oldukları için hem de yan etkileri nedeniyle diğer tedavi protokollerine yanıt vermeyen veya bu tedavi protokollerinin kontraendike olduğu hastalarda tercih edilirler (45,47, 63). Add-back protokolleri ile bu yan etkiler azaltılabilir de, pahalı bir tedavi protokolüdür (47,12).

Siklik hormon replasman protokolünün (östradiol valerat 1 mg/gün + 10 gün norgestrel 0,5 mg/gün) GnRH analogları ile kombinasyonu sonucu (52) hem yan etkiler oldukça azaltılmıştır hem de GnRH analoglarının daha uzun süre kullanılması sağlanmıştır (45,48,64). Miyoma uteri ve endometriyosis'in GnRHa ile tedavileri sırasında özellikle sıcak basmalarını önlemek amacıyla add-back olarak 20 mg/gün medroksiprogesteron asetat, 0,35 mg/gün noretindoron (maksimum 3,5 mg/gün) ya da 0,625 mg konjüge östrojen 1-25 + 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat 16-25. günlerde kullanılmıştır ve özellikle sıcak basması açısından oldukça iyi sonuçlar alınmıştır (66). Ayrıca add-back olarak 50 µg transdermal östrojen haftada iki kez, 28 gün süre ile + 21-28. günler arasında 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat önerilmiş ve sıcak basmasını oldukça azaltmıştır (67). Add-back protokol sayesinde menstürasyon süresi ve miktarı oldukça azaltılmıştır (68). Menstrüel kanama miktarında azalma %80 oranındadır (50). GnRH analogları ile elde edilen başarı, danazol tedavisi ile elde edilen başarıya hemen hemen eşittir. Ancak yan etki konusunda danazole kıyasla daha kabul edilebilir yan etkileri vardır (68).

Oral kontraseptiflerin daha iyi tolere edilmelerine ve menstrüel kanama miktarını %50 oranında azaltmalarına karşın, 35 yaş üzeri sigara içen hastalarda tromboz riski nedeniyle kullanılamamaları nedeniyle; bu gibi durumlarda hormon replasman protokolü ile kombine edilen GnRH analogları iyi bir alternatif olabilir (68).

7- Levonorgesterel İçeren Rahim İçi Araçlar:

Progesteronlu rahim içi araçlar, menoraji tedavisinde kullanılırlar. Kanama miktarında %67-97 arasında değişen oranlarda azalma sağlarlar (8,23). Menoraji tedavisindeki etki mekanizmaları ise endometriyal fibrinolitik aktiviteyi ve prostaglandin sentezini azaltmak ve inaktif endometriyum sağlamaktır (50,69).

Progestasert, T şeklinde bir rahim içi araçtır ve 38 mg progesteron içerir, progesteron salınımı 65 µg/gün'dür. Fakat progestasert ile ektopik gebelik oranları arttığı için artık kullanılmamaktadır (50).

Levonorgesterel içeren rahim içi araçlar (Mirena "Schering") ise 20 µg/gün in vitro, 15 µg/gün in vivo oranında levonorgesterel salarlar. Progestasert yalnızca 1 yıl kullanılabilir. Ancak bu sorun 10 yıla kadar kullanılabilen levonorgesterel içeren rahim içi araçlar ile çözülmüştür (70).

8- Ergot türevleri:

Postpartum kanamada miyometriyal kontraksiyon ile kanama miktarını azaltırlar. Ancak menstrüel kanama miktarını azaltmazlar ve menoraji tedavisinde kullanılmazlar (45).

Anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalarda; siklik progesteronlar, oral kontraseptifler ya da hormon replasman tedavisi ile kombine edilen GnRH agonistleri kullanılabilir (71).

Ovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalarda; oral kontraseptifler, progesteronlu rahim içi araçlar, antifibrinolitik ajanlar, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, danazol, hormon replasman tedavisi ile kombine edilen GnRH analogları ya da sürekli yüksek doz progesteron tedavi seçenekleridir (71).

CERRAHİ TEDAVİ

Disfonksiyonel uterin kanama tedavisinde ilk olarak tercih edilecek tedavi yaklaşımı medikal tedavidir. Fakat, medikal tedavinin yetersiz kaldığı ve hastanın fertilité isteminin olmadığı durumlarda cerrahi tedavi planlanabilir (31).

1- Probe Küretaj

Hem tanısal hem de terapötik amaçlı kullanılabilir. Akut kanamayı durdurmanın en hızlı yolu endometriyal küretajdır (10,47). Fakat küretaj ile kanamaların rekürrensi önlenemez. Disfonksiyonel uterin kanaması olup endometriyal küretaj ile tedavi edilen hastaların %60' ında kanama tekrarlamıştır. Bu nedenle küretaj sonrası anovulasyonu işaret eden histolojik değişiklikler saptanır ise medroksiprogesteron asetat, ovulasyonu işaret eden histolojik değişiklikler saptanır ise nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar ya da OKS tedavide kullanılmalıdır (47,53).

2- Endometriyal ablasyon

Medikal tedaviye yanıt alınamayan ve fertilitatesini tamamlamış hastalarda endometriyal ablasyon alternatif bir tedavi olabilir. Koagülopati veya kontrol edilemeyen diyabet veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar ya da çok yaşlı hastalar gibi operatif morbiditenin yüksek olduğu hastalarda özellikle tercih edilmelidir (11). Ayrıca endometriyal ablasyon ile morbidite ve hospitalizasyon süresi daha az olduğu için ve maliyeti daha düşük olduğu için histerektomiye tercih edilir (18,47,72). Diğer tüm tedavi yöntemleri başarısız kaldığı takdirde, en son olarak histerektomi düşünülmelidir (47,31).

Yttrium-alüminum-garnet (YAG) laser ya da rezektoskop ile veya termal hasar ile endometriyal ablasyon yapılabilir (25). Ablasyon sonrası 6 aylık izlem sonucunda %60 hastada amenore geliştiği, %32 hastada menstüriyel kanama miktarında yeterli derecede azalma olduğu izlenmiştir (18,47,73). Yalnız %8 hastada kanama miktarı azalmamıştır ve işlemin tekrarı gerekmiştir. İkinci işlem sonrası genel olarak yanıt çok iyidir ve yalnız %3 hasta için histerektomi gerekmiştir (47).

En iyi sonuçlar, ablasyon öncesi 4-6 hafta kadar yüksek doz progesteron veya GnRH agonisti ya da danazol ile tedavi edilen hastalarda alınmaktadır (23). Endometriyal ablasyon öncesi danazol 800 mg/gün 2-3 hafta kullanılır ve işlem sonrası 2 hafta daha devam edilir (47,73). GnRH agonisti (Löprolid asetat) 3.75 mg im, aylık dozu ile 2 ay süresince kullanılmalıdır (47,73). İşlem sırasında depo-medroksiprogesteron asetat 150 mg im, uygulanması ile bu hipoöstrojenik ortam devam eder ve amenore daha fazla oranda gelişebilir (47).

Endometriyal ablasyonun komplikasyonları pek sık izlenmese de uterin perforasyon ve kanama, sıvı yüklenmesi ve hiponatremi, pulmoner ve serebral ödem gelişebilecek nadir komplikasyonlar arasındadır (7,8).

Endometriyal ablasyon sonrası rezidüel endometriyal dokunun karsinomatöz progresyonu saptanamayacağı için endometriyum kanseri açısından yüksek riskli hastalara endometriyal ablasyon önerilmez. Henüz yaygın olarak kullanılan ve kabul edilmiş bir tedavi metodu değildir (9,74).

3- Histerektomi:

Medikal tedavi ve minör cerrahi müdahalelere rağmen anormal uterin kanama devam ediyor ise histerektomi düşünülebilir. Disfonksiyonel uterin kanamanın kesin ve kalıcı tedavisidir (31). Hastanın fertilitatesini tamamlamış olması ve cerrahi açıdan düşük riskli olması gerekmektedir (11).

Akut kanama tedavisi

1-) 25 mg konjüge ekin östrojen 4 saat aralarla maksimum 3- 4 doza kadar ıv olarak verilir (6,49). Daha sonra tedaviye günde 2, 5 ya da 10 mg oral konjüge ekin östrojen ile devam edilir ve 21 güne tamamlanır. Tedavinin son 10 gününde ise 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat protokole eklenir (23,49).

Kanama genellikle ilk 12 saat içinde geriler. Etki mekanizmaları endometriyal proliferasyonun östrojen ile stimüle edilmesi ve koagülasyon faktörlerinin sentezinin arttırılmasıdır (3,23).

2-) Diğer bir tedavi denemesinde 10 mg oral konjüge ekin östrojen ile tedaviye başlanır. 24 saat içerisinde dört doza bölünerek verilir. Kanama genellikle ilk 24 saat içerisinde geriler ancak tedaviye aynı şekilde devam edilir ve 21 güne tamamlanır. Son 10 gününde ise 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat protokole eklenir (47).

3-) Eğer kanama masif değil ise oral kontraseptifler (50 µg etinil östradiol içeren, Ovral) günde 4 kez 6 saat intervaller ile 5-7 gün süresince kullanılırlar (32). Bu tedavi protokolü ile kanama ilk 12-24 saat içerisinde geriler (3,6). Daha sonra günde tek doza düşülerek tedavi 21 güne tamamlanır (23). Eğer tedavi 5-7 günün sonunda kesilir ise tekrar fazla miktarda kanama izlenir (23). Oral kontraseptifler içerdikleri progesteron nedeniyle çok hızlı endometriyal reepitelizasyon sağlayamazlar (47). Etkileri, konjüge östrojenler ile tedaviye oranla daha sınırlıdır (48).

Östrojenin kontraendike olduğu durumlarda, akut kanama tedavisinde 150 mg medroksiprogesteron asetat im ya da 20-40 mg/gün medroksiprogesteron asetat 5-10 gün süreyle oral olarak kullanılabilir (23).

ÖSTROJEN VE PROGESTERON RESEPTÖRLERİ

ER ve PR steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. Tiroid hormon reseptörleri ile yapısal olarak benzer özellikleri paylaşırlar. Her iki reseptörde nükleusa gevşekçe bağlıdır. Bu reseptörlere bağlanan hormon nükleusa transfer olur. Bu hormon reseptör kompleksi spesifik DNA bölgesine bağlanır ve polimeraz transkripsiyonu aktive eder (75). Nükleer ürün, mRNA üretilir, diğer proteinlerin üretimi için sitoplazmaya transfer olur (76).

ÖSTROJEN RESEPTÖRLERİ

Üç tip östrojen reseptörü vardır; α , β , γ . Organ ve dokularda östrojenin farklı özelliklerine aracılık ettiği gibi farklı orandadır (77,78). ER α ; uzun süre tek östrojen reseptörü farzedilmiştir. Menstrüel siklusta normal endometriyumda dominanttır (79). Aynı zamanda

endometriyal karsinomda (80) ve endometriyotik dokuda da dominanttır (81). Ovaryan endometriyozisde ER β daha fazla görülebilir (82), aynı zamanda endometriyumda da bulunabilir. ER β ; prostat, testis gibi erkek üreme organlarında olduğu gibi tüp, over, beyin, böbrek, kalpte de izole edilmiştir (77). Yakın zaman önce keşfedilen östrojen reseptörü (83,84) olan ER γ 'nın meme kanserinde prognostik değeri olabilir (78). İskelet sistemi ve vasküler sistemde, endometriyum ve beyindeki kadar iyi östrojen reseptör varyasyonu olması selektif östrojen modülatörleri (SERM) ile değişik tedavileri mümkün kılmıştır (85). Meme kanserinde sık kullanılan tamoksifen SERM dir. ER α için agonist, ER β için antagonisttir (86,87). Maalesef uzun süreli tamoksifen kullanımında ER α yoluyla endometriumda karsinojenik etki izlenir (88,89). Bu risk meme kanseri tedavisinde aromataz inhibitörlerinin kullanımını arttırmıştır. Endometriyumda yalnız ER α değerlendirilebilirken ,over gibi bir çok dokuda ER α ve ER β 'nin her ikisi de değerlendirilmelidir.

ER α ile ER β 'nin hormon bağlama niteliklerinin benzer olması aynı hormonlara birbirleri ile mukayese edilebilir bir tarzda yanıt verdiklerini gösterir (90). Estradiol'ün her iki reseptöre olan afinitesi benzerdir. Fakat fitoöstrojenler ER α 'ya ER β 'ya oranla daha fazla afinite gösterirler (91).

Farklı dokularda α ve β reseptörlerinin farklı ekspresyonu muhtemeldir. Örneğin ER β beyin ve kardiyovasküler sistemin bazı bölgelerinde yaygın olan ER'dür ve spesifik östrojenlere farklı ve selektif yanıtlar verilmesine neden olur (92,93). Over folikülündeki granuloza hücreleri sadece ER β mRNA içerirler; insan memesi hem ER α hem de ER β 'yi eksprese eder fakat çoğalan hücrelerde ER α bulunmaz (94).

Bazı dokularda ER β , ER α ile düzenlenen gen transkripsiyonunu azaltır; ER α , ER β yokluğunda bile kısmen bir östrojen reseptörü olarak işlev görür (95). Meme dokusunda ER β 'nin östrojen (ER α) aktivitesinin doğal bir baskılayıcısı olarak etki ettiği öne sürülmüştür. (85) Kolonda sadece ER β bulunur ve postmenapozal östrojen tedavisi ile ilişkili olan kolon kanseri riskindeki azalma, β reseptörünün antiproliferatif aktivitesini yansıtır olabilir (97).Estradiol reseptör yanıt elemanının belirli bir noktasında ER α ile gen transkripsiyonunu uyarabilirken; ER β ile gen transkripsiyonunu inhibe eder (98).

PROGESTERON RESEPTÖRLERİ

PR'ü transkripsiyonel düzeyde östrojenlerle indüklenir ve progestinlerle hem transkripsiyonel hem de translasyonel (çevrim) düzeylerde (olasılıkla reseptör fosforilasyonu ile) azaltılır (99). PR nin A ve B omak üzere iki formu bilinir. Homo ve heterodimerler (AA, BB, AB) doğal progesteron ligandları ile aktive olurlar. A ve B PR' i farklı genleri etkilerler

ve farklı moleküler fonksiyonlara sahiptirler, bu nedenle progesterona hedef doku yanıtı her reseptörün farklı ekspresyonundan ve bunların konsantrasyonlarının oranından, ayrıca hedef dokudaki uyarlayıcı protein içeriğinden etkilenecektir (100,101). İnsan ER transkripsiyonel aktivitenin baskılanması PRA' nın ekspresyonuna bağlıdır (102,103). PRA ve PRB' nin fonksiyonu organlar arasında farklıdır (uterus ve meme gibi). Memede progesteronun normal proliferatif etkisi için PRB gerekli iken uterusuda içeren genital sistemde progesteronun etkisi için PRA gereklidir (104). PRA, PRB tarafından indüklenen uterin ve meme bezi hiperplazisine karşı koruyucudur (105).

SİKLİK ENDOMETRİUMDA ER VE PR

Geç folikuler fazda ER ekspresyonu bütün tipteki endometriyal ve miyometriyal hücrelerde maksimuma erişir (106,107). Konsantrasyon glandüler epitelde en fazladır. Erken luteal fazda bu reseptör ekspresyonu azalır ve sonra orta ve geç luteal fazdaki artışla devam eder. Bu değişiklikler estradiol ve progesteronun siklik değişikliklerini yansıtır. Estradiol ER' ni artırır, progesteron ise ER' ni azaltır. ER β insan endometriyumunda bulunsa da ER α ' dan daha azdır ve siklus sırasında daha az değişiklik gösterir. Bu durumun tek istisnası geç sekretuar dönemde endometrial dokuda en çok ER' ü olduğu zamandır (108).

PR ekspresyonu endometriyal bez epitelinde geç folikuler ve erken luteal fazda maksimuma ulaşır (östrojenin PR sayısını artırması ile uyumlu olarak) ve sonra sekretuar fazın ortalarında ölçülemeyecek kadar düşer. Endometriyumdaki stromal hücreleri menstrüel siklus boyunca sadece ufak oynamalar gösterir. Desidualize stroma hücreleri desidual epitel hücrelerinde PR' i olmayışına karşın güçlü PR ekspresyonunu göstermektedir. Uterusun büyümesi ve fonksiyonu sırasında birçok olay östrojen ve progesteron arasındaki etkileşimle olur. Genel olarak progesteron, östrojen uyarısıyla olan proliferasyon ve metabolizmayı bloke eder. Bu blok progestinlerin ER seviyesini azaltmaları, hücrelerdeki östrojen salgılatan enzimlere olan etkileri ve östrojene bağımlı onkogen transkripsiyonunu baskılamalarıyla izah edilebilir (109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez kapsamına 01.12.2007 tarihi ile 01.12.2008 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran disfonksiyonel uterin kanama tanısı konulan 60 hasta dahil edildi. Çalışmaya 18 – 45 yaş arası olan, gebelik, miyoma uteri, endometriyal polip, neoplazi, enfeksiyon, intrauterin lezyon, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, son altı ay içinde hormonal tedavi almayan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve izinleri alındı.

Hastaların anamnezleri alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların FSH, LH, TSH, PRL, Progesteron, östrojen, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı kontrol edildi. Hastaların başvuru sıra sayısına göre tek sayılara; Estradiol valerate + Norgestrel (Cyclo-progynova®), çift sayılara; 17-beta estradiol + Norethisterone acetate (Trisequens®) tedavisi başlandı. Tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin - hemotokrit değerleri, transvajinal ultrasonagrafi ile endometrial kalınlık ölçüldü, östrojen - progesteron reseptör seviyesi çalışıldı. Hemoglobin değeri 10 gr/dl'nin altında olan hastalara demir tedavisi başlandı. Olası malign ve premalign lezyonları ekarte etmek için endometriyal örnekleme yapıldı ve alınan parçalar patolojik incelemeye gönderilerek endometriyumda östrojen ve progesteron reseptör seviyesi çalışıldı.

Endometriyal biyopsi lokal anestezi altında full kuretaj olarak yapıldı. Alınan patolojik örnekler tamponlanmış formaldehidde bir gün süre ile tespit edildi, daha sonra laboratuvar işlemleri olarak alkol ile dehidrate edildikten sonra parafine gömüldü. 5µ kalınlığında kesitler yapıp, Hematoksilen&Eozin ile boyanıp, histopatolojik olarak değerlendirildi. Yine adhezivli lamlara iki adet 5µ kalınlığında kesitler yapıp streptoavidin biyotin yöntemi kullanarak östrojen (dako) ve progesteron (dako) reseptör proteinlerine bakıldı.

Hastalar çalışmaya dahil oldukları günden itibaren kanama günlerini not etmeleri konusunda bilgilendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu testi Kolmogorov-Smirnov ile bakıldı. Normal dağılan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Student's T testi ile, grup içi karşılaştırmaları Eşleştirilmiş T testi ile yapıldı. Nonparametrik koşullarda ise gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile, grup içi karşılaştırmalar ise Wilcoxon testi ile analiz edildi. P<0.05 olası durumunda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri arasında fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Trisequens N=30 (Ort±SD)	Cycloprogynova N=30 (Ort±SD)	p
Yaş	38,7±3,82	39,17±3,26	0,61
Gravida	3,33±1,63	4,63±2,81	0,07
Parite	3,03±1,54	3,87±2,84	0,47

Çalışmaya alınan hastaların endometriyal kalınlık, tedavi öncesi hemogram-hemotokrit-endometrial kalınlık-siklus süresi, tedavi sonrası hemogram-hemotokrit-endometriyal kalınlık-siklus süresi arasında fark yoktu ($p>0,05$). Trisequens tedavi protokolü uygulanan ve Cycloprogynova tedavi protokolü uygulanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kanama süreleri Trisequens kullanan hastalarda daha kısa idi ($p<0,05$) (Tablo 2).

Trisequens tedavisinden önce 30 hastadan 15 tanesinin östrojen reseptör düzeyi 76-100 arasında (%50), 6 tanesinin 26-75 arasında (%20), 9 tanesinin 0-25 arasında (%30) idi. Progesteron reseptör düzeyleri ise 17 tanesinin 76-100 arasında (%56,7), 4 tanesinin 26-75 arasında (%13,3), 9 tanesinin 0-25 arasında (%30) idi.

Cycloprogynova tedavisinden önce 30 hastadan 25 tanesinin estrojen reseptör düzeyi 76-100 arasında (%83,3), 2 tanesinin 26-75 arasında (%6,7), 3 tanesinin 0-25 arasında (%10) idi. Progesteron reseptör düzeyi ise 23 tanesinin 76-100 arasında (%76,7), 2 tanesinin progesteron reseptör düzeyi 26-75 arasında (%6,7), 5 tanesinin progesteron reseptör düzeyi 0-25 arasında (%16,6) idi (Tablo 3).

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik ve menstrüel paternleri

	Trisequens n=30 (ort±SD)	Cycloprogynova n=30 (ort±SD)	p
TÖ hemogram	10,5±1,5	9,8±1,3	0,11
TS hemogram	12,27±1,51	11,70±1,26	0,09
TÖ hemotokrit	32,20±4,55	31,03±3,68	0,28
TS hemotokrit	37,13±4,01	35,70±3,66	0,12
TÖ endometriyal kalınlık	9,50±4,81	9,73±4,63	0,84
TS endometriyal kalınlık	6,40±2,54	6,00±3,25	0,25
TÖ siklus süresi	19,53±5,01	17,53±4,33	0,10
TS siklus süresi	24,50±4,80	24,00±5,15	0,76
TÖ kanama süresi	8,87±3,47	11,00±2,94	0,001
TS kanama süresi	6,63±2,74	7,47±2,00	0,01

TÖ: Tedavi öncesi

TS: Tedavi sonrası

Tablo 3. Tedavi öncesi östrojen ve progesteron reseptör seviyesi

İlaç		Östrojen	Progesteron
	Reseptör yüzdesi	Sayı (n,%)	Sayı (n,%)
Trisequens	0-25 arası	9 (%30)	9 (%30)
	26-75 arası	6 (%20)	4 (%13,3)
	76-100 arası	15 (%50)	17 (%56,7)
Cycloprogynova	0-25 arası	3 (%10,0)	5 (%16,6)
	26-75 arası	2 (%6,7)	2 (%6,7)
	76-100 arası	25 (% 83,3)	23 (%76,7)

Trisequens tedavisi alan hastalardan; tedavi öncesi östrojen reseptör düzeyi 0-25 arasında olan 9 hastanın tedaviden sonra 1 tanesinin östrojen reseptör düzeyi 26-75 arası, 8 tanesinin ise yine 0-25 arasında idi. Tedaviden önceki östrojen reseptör düzeyi 26-75 arasında olan 6 hastanın tedaviden sonra 5 tanesinin östrojen reseptör düzeyi 26-75 arasında iken 1 tanesinin 0-25 arasında idi. Tedaviden önce östrojen reseptör düzeyi 76-100 arasında olan 15 hastanın tedaviden sonra östrojen reseptör düzeyi 2 tanesinin 76-100 arası, 9 tanesinin 26-75 arasında, 4 tanesinin ise 0-25 arasında idi. Tedavi sonrasında östrojen reseptör düzeyindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,001$).

Cycloprogynova tedavisi alan hastalardan; reseptör düzeyi 0-25 arasında olan 3 hastanın tedaviden sonraki östrojen reseptör düzeyi de 0-25 arasında idi. Östrojen reseptör düzeyi 26-75 arasında olan 2 hastanın tedaviden sonra 1'inin östrojen reseptör düzeyi 26-75 arası, 1'inin 0-25 arasında idi. Tedavi öncesi östrojen reseptör düzeyi 76-100 arasında olan 25 hastadan tedaviden sonra 6'ının östrojen reseptör düzeyi 76-100 arası, 16'sının 26-75 arasında, 8'inin ise 0-25 arasında idi. Tedavi sonrasında östrojen reseptör düzeyindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,0001$) (Tablo 4).

Tablo 4 . Tedavi öncesi ve sonrası östrojen reseptör düzeylerinin karşılaştırılması

İlaç			Tedavi sonrası östrojen reseptör seviyesi			
			0-25 arası	26-75 arası	76-100 arası	
Trisequens	Tedavi öncesi östrojen reseptör seviyesi	0-25 arası	8	1	0	9
		26-75 arası	1	5	0	6
		76-100 arası	4	9	2	15
		Total	13	15	2	30
Cycloprogynova		0-25 arası	3	0	0	3
		26-75 arası	1	1	0	2
		76-100 arası	4	15	6	25
		Total	8	16	6	30

Trisequens tedavisi alan hastalardan 1'nin östrojen reseptör seviyesi artarken, 15'nin aynı aralıkta kaldı, 14'ünün ise azaldı. Cycloprogynova tedavisi alan hastalardan 10'unun östrojen reseptör seviyesi aynı aralıkta kalırken 20'sinin östrojen reseptör seviyesi azaldı. İki grup arasında, östrojen reseptör seviyesindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,153$) (Tablo 5).

Tablo 5. İki grup arasında östrojen reseptör düzeyindeki değişimin karşılaştırılması

		Östrojen reseptöründeki değişim			
		Değişmeyen	Azalan	Artan	Total
İlaç	Trisequens	15 (%50)	14 (%46,7)	1 (%3,3)	30 (%100)
	Cycloprogynova	10 (%33,3)	20 (%66,7)	-	30 (%100)
	Toplam	25 (%41,7)	34 (%56,7)	1 (%1,6)	60 (%100)

Progesteron reseptörleri kontrol edildiğinde Trisequens grubundaki tedavi öncesi progesteron reseptör düzeyi 0-25 arasında olan 9 hastanın tedavi sonrasında progesteron reseptör düzeyleri yine 0-25 arasında idi. Tedavi öncesi progesteron reseptör düzeyi 26-75 arasında olan 4 hastadan tedavi sonrası 2' sinin progesteron reseptör düzeyi 76-100 arası, 2' sinin 0-25 arasında idi. Tedavi öncesi progesteron reseptör düzeyi 76-100 arasında olan 17 hastanın 10 tanesinin progesteron reseptör düzeyi tedavi sonrası 76-100 arası, 7 tanesinin 26-75 arasında, 11 tanesinin 0-25 arasında idi. Tedavi sonrasında progesteron reseptör düzeyindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,065$).

Cycloprogynova tedavisi alan hastalardan; tedavi öncesi progesteron reseptör düzeyi 0-25 arasında olan 5 hastanın tedaviden sonraki progesteron reseptör düzeyleri 0-25 arasında idi. Tedaviden önce progesteron reseptör düzeyi 26-75 arasında olan 2 hastanın tedaviden sonraki progesteron reseptör düzeyi değişmedi ve yine 26-75 arasında idi. Tedaviden önce progesteron reseptör düzeyi 76-100 arasında olan 23 hastadan 12 tanesinin progesteron reseptör düzeyi 76-100 arası, 9 tanesinin 26-75 arasında, 2 tanesinin 0-25 arasında idi. Tedavi sonrasında progesteron reseptör düzeyindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0,0001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası progesteron reseptör düzeylerinin karşılaştırılması

İlaç			Tedavi sonrası progesteron reseptör seviyesi			
			0-25 arası	26-75 arası	76-100 arası	
Trisequens	Tedavi öncesi progesteron reseptör seviyesi	0-25 arası	9	0	0	9
		26-75 arası	2	0	2	4
		76-100 arası	0	7	10	17
		Total	11	7	12	30
Cycloprogynova		0-25 arası	5	0	0	5
		26-75 arası	2	0	0	2
		76-100 arası	2	9	12	23
		Total	9	9	12	30

Trisequens tedavisi alan hastalardan 2 tanesinin progesteron reseptör seviyesi artarken, 19 tanesinin aynı aralıkta kaldı, 9 tanesinin ise azaldı. Cycloprogynova tedavisi alan hastalardan 17 tanesinin reseptör seviyesi aynı aralıkta kalırken 13 tanesinin reseptör seviyesi azaldı. İki grup arasında, progesteron reseptör seviyesindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,380$) (Tablo 7).

Tablo 7. İki grup arasında progesteron reseptör düzeyindeki değişimin karşılaştırılması

		Progesteron reseptöründeki değişim			
		Değişmeyen	Azalan	Artan	Total
İlaç	Trisequens	19 (%63,3)	9 (%30)	2 (%6,7)	30 (100%)
	Cycloprogynova	17 (%56,7)	13 (%43,3)	—	30 (%100)
	Toplam	36 (%60)	22 (%36,7)	2 (%3,3)	60 (%100)

Trisequens ve cycloprogynova tedavisi ile hemogram ve hematokrit değerindeki değişim, siklus süresindeki ve endometriyum kalınlığındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kanama süresindeki azalma ise cycloprogynova kullanılan hastalarda daha fazla idi ($p < 0,01$) (Tablo 8).

Trisequens ve cycloprogynova tedavilerinde; tedavi ile hemogram, hemotokrit, endometrial kalınlık, siklus süresi, kanama süresindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,0001$).

Her iki grupta da üçer hasta da medikal tedaviye yanıt alınmadı ve histerektomi yapıldı.

Tablo 8. Tedavi ile klinik ve menstrüel paterndeki değışiklikler

	Trisequens	Cycloprogynova	P
	Ortalama+Standart sapma	Ortalama+Standart sapma	
Hemogram değesinde artış (gr/dl)	1,77±1,07	1,83±1,15	0,80
Hematokrit değesinde artış (%)	4,93±2,77	4,67±3,55	0,61
Siklus süresinde uzama (gün)	4,97±3,57	6,47±4,63	0,19
Kanama süresinde azalma(gün)	2,23±2,11	3,53±2,60	< 0,01
Endometriyum kalınlığında azalma (mm)	3,10±3,33	3,73±2,65	0,15

5. TARTIŞMA

Disfonksiyonel uterin kanama kadın sağlığını medikal ve sosyal yönden etkileyen, çok sık karşılaşılan bir problemdir. 30-49 yaş arası her yıl 1/20 kadın menoraji şikayeti ile doktora başvurur. Tüm histerektomilerin 2/3' ü disfonksiyonel uterin kanama sebebiyle, yine yapılan birçok histeroskopik endometrial destruktif cerrahilerde bu nedenle yapılmaktadır. Aşırı menstrüel kanama sonucu gelişen anemi, yaşam kalitesinde azalma, sağlık bakım masraflarında artışa neden olmaktadır. Ayaktan tedavi veren jinekoloji kliniklerine başvurunun major nedeni yine disfonksiyonel uterin kanamadır (110). DUK; gelişmiş ülkelerde demir eksikliğinin, gelişmekte olan ülkelerde ise kronik aneminin en yaygın nedenidir (111).

DUK' lı hastaların yönetiminde hormonal terapinin etkili bir tedavi stratejisi olması etyopatogeneizde bu reseptörlerin rolünü düşündürmektedir.

Bizim bu çalışmada amacımız; DUK' lı hastalarda Estradiol velarete+Norgestrel (Cycloprogynova) veya 17-beta estradiol +Norethisterone acetate (Trisequens) tedavisinden önceki ile sonraki östrojen ve progesteron reseptör düzeyini karşılaştırmak ve bu tedavilere klinik cevabı inceleyerek mevcut reseptör profiline göre tedavi etkinliğinde değişim olup olmadığını değerlendirmektir.

DMPA kullanımında endometriyal ÖR ve PR' ni araştıran (112), Norplant kullanımında PR'ni araştıran (114), uzun süreli subdermal levonorgestrel kullanımında endometriyal seks steroid reseptörlerini araştıran (115-117), 1 yıl levonorgestrel salan intrauterin araç kullanımını takiben endometriyal hormon reseptörlerini araştıran(118) çalışmalar olmakla birlikte literatür incelemelerimizde DUK tedavisinde kombine östrojen ve progesteron tedavisi öncesi ve sonrasında hormon reseptör düzeyindeki değişimi ve bu değişimin klinik cevaba etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Gorodeski IG ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; DUK'lı kadınların endometriyumunda total östrojen reseptörü (TRE), total progesteron reseptörü (TRP) seviyesi geniş bir aralıkta ölçüldü. Bununla beraber 22 DUK' lı kadının 18' inde TRP/TRE seviyesi belirgin olarak düşüktü. Kalan 4 kadında kontrol aralığında idi (119).

Gleeson N. ve ark.'nın DUK' lı ve normal menstrüel sikluslu kadınlardaki endometriyal ER ve PR' nin siklik değişikliklerini inceledikleri çalışmalarında; ER ve PR' ü, DUK' lı kadınlarda, normal menstrüel sikluslu kadınlara göre geç sekretuar fazda daha yüksek olup menstrüel siklusun diğer dönemlerinde reseptör seviyeleri iki grup arasında benzerdi. Menstrüel kan kaybı ve geç sekretuar endometriyal ER seviyesi arasında güçlü

pozitif korelasyon vardı. Artmış lokal östrojenik etki DUK' nın premenstruel endometriyumunda mevcuttu (120).

Chakraborty ve ark.' nın yaptığı DUK' lı ve normal menstrüel sikluslu hastalardaki ER ve PR' ni karşılaştırdıkları çalışmada; ER ve PR seviyesi kontrol grubundan belirgin olarak yüksekti (121). Endometriyal hiperplazi tespit edilen hastalarda normal histolojiye sahip olanlara göre reseptör seviyeleri yüksekti(122,123). Bu reseptörler atipik hiperplazi izlenen hastalarda daha düşük seviyede idi (122-124). Bu durum karşılanmamış lokal östrojenik etkinin ER ve PR seviyesinde artışa yol açtığını düşündürmektedir. Bu etki, ilerde östrojen ve progesteron reseptör proteinlerinde up-regulasyonun daha da devam etmesi durumunda endometriyal hiperplaziye neden olmaktadır. Bu örnekler, seks steroid reseptör seviyelerinin hiperplaziden sorumlu tek faktör olmadığını düşündürmektedir (121). Atipik ve karsinoma neden olan değişikliklerden sorumlu başka faktörler de olabilir. Atipik hiperplazide reseptör down-regulasyonu bulunabilir. Reseptör bağımlı hücrelerin anormal otonomi kazanması atipik hiperplazinin endometriyal karsinoma progresyonunu açıklayabilir.

Hurskainen ve ark.'nın intrauterin levonorgestrel kullanımının menorejili kadınların endometriyumundaki Ki-67 ve seks steroid reseptörlerine etkisini inceledikleri çalışmada, Levonorgestrel içeren intrauterin sistemin (LNG-IUS) kullanımından 6 ay sonraki epitelyal ve stromal PR' nin immunboyanma skoru LNG-IUS in takılmasından önceki proliferatif endometriyuma göre anlamlı ölçüde düşük olduğunu bildirdiler (125). LNG-IUS' in kullanımı esnasındaki biyopsiler takılımdan önceki sekretuar endometriumdan alınan biyopsilerle karşılaştırıldığında epitelyal ve stromal PR immunreaktivitesinde anlamlı düşüş göstermektedir (115,126). ER ve PR'nin immunboyanma skoru LNG-IUS' in 12 ay kullanımıyla 6 ay kullanımı arasında benzer düzeyde tespit edilirken herhangi bir zaman aralığında menorejili ve menorejisiz kadınlar arasında anlamlı farklılık saptanmadığı gösterildi (125). Serum estradiol, progesteron, FSH konsantrasyonu ve ER, PR arasında ise bir ilişki bulunamadı. Ek olarak epitelyal ve stromal kompartmanda ER immunreaktivitesinde belirgin olmayan bir azalma belirlendi (125). Bu durum kontrasepsiyon amaçlı LNG-IUS kullanan kadınlardaki ER immunreaktivitesinin sabit izlendiği diğer bir çalışma sonuçlarıyla uyumlu idi (126). Endojen östrojen üretimi ve ER' nin varlığına rağmen yalnız progesteron reseptör ekspresyonu değil, ER aracılı diğer selüler fonksiyonlar LNG ye maruz kalan endometriyumda baskılanmış gibi görünmektedir (127,128). Levonorgestrel'in etki mekanizmaları düşünüldüğünde olayın daha karmaşık olabileceği akla gelmektedir. Aslında PR' nin 2 ayrı formunun levonorgestrelle farklı şekilde etkilendiği gösterilmiştir (129,130). 12 ay LNG-IUS kullanımında aslında PR subtıp A' nin arttığı buyüzden, endometriyumda uzun

sürelili levonorgestrel etkisinin bu subtip aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (125). Aynı şekilde levonorgestrele maruz kalan endometriumda ER subtiplerinin ekspresyonunda farklılıklar olabilir (131,132).

Pendi ve ark.'nın LNG-IUS' nin 1 yıl kullanımının siklusun geç proliferatif faz endometriyumundaki ER ve PR' ne etkisini inceledikleri çalışmada; LNG-IUS kullanımından sonra endometriyal ER ve PR' nin belirgin olarak düşük olduğu belirlendi (118). Levonorgestrel salınımının endometriumda ER ve PR de yaptığı down-regulasyon, diğer çalışma sonuçlarında da görüldü (116,133). LNG intrauterin yerleştirilmesine bağlı olarak lokal olarak progesteron salındığından dolayı progesteronun fizyolojik etkilerini taklit etmez. LNG' nin normalde ER ve PR' inde yaptığı azalma epitelyal ve stromal hücreler arasında farklı iken intrauterin kullanıldığında hücre tipinden bağımsız, aynı derecede azalmaya neden olur (118). İlginç şekilde Critchley ve ark.' ı Norplant kullanılan endometriumda PR yüzdesinin yüksek olduğunu buldu. ER yüzdesinin göreceli olarak düşük kaldığını tespit ettiler (118). Bu bulguların birbirinden farklı olması endometriyumda lokal olarak salınan LNG' nin etkisinin, progesteronun sirkulasyondaki etkisinden farklı olduğunu düşündürmektedir. Lau ve ark.' ı normal siklusta protein ve mRNA tutarlı iken, Norplant kullanılan endometriyumda PR mRNA'sında azalma fakat PR yüzdesinde artış izlemiştir (134).

Sereepapong ve ark.' nin yaptığı depo medroksiprogesteronasetat (DMPA) kullanımında kanama bozukluğu ve endometriyal ER ve PR'ni inceledikleri çalışmada; DMPA kullanan kanamalı ve DMPA kullanan amenoreik hastaların gland yada stromasındaki endometrial ER α , ER β , PRAB (PRA +B), PRB arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar kanamalı grupta PR mRNA salınımının düşük gözlemlendiği Norplant çalışmasından farklıdır (134). Bu farklılık Norplant ve DMPA arasındaki progesteron konsantrasyon ve tipindeki farklılığa bağlı olabilir. Lookwood ve ark.' ı (2000) DMPA ile yaptıkları çalışmada her hasta için DMPA kullanımındaki kanamalı dönemlerde endometriyumdaki PRA ve PRB salınımını, kanamasız dönem endometriumdakinden düşük tespit etmişti. Kanamalı günlerin sayısı ile endometriyal PRA ve PRB salınımı arasında ilişki yoktu (136). Bu yüzden DMPA kullanımında oluşan kırılma kanaması ile gland ya da stromadaki endometriyal PRA ve PRB salınımı arasında direk ilişki yok gibi görünmektedir (112).

Yalnız progesteron içeren kontraseptiflerle yapılan çalışmaların çoğu göstermiştir ki normal sikluslu kadınların endometriyumu ile karşılaştırıldığında endometriyal PR de azalma mevcuttur (115-118). Yalnız bir çalışmada Norplant kullanımında endometriyal PR konsantrasyonu normal sikluslu kadınlardan yüksekti (114).

Normal menstrüel sikluslu kadınların endometriyumunda yapılan çalışmalar sekretuar fazda progesteronun kendi reseptörlerinde down-regulasyon yaptığını göstermiştir (137). Yalnız progesteron içeren kontraseptiflere kronik ve uzamış maruziyetin sekretuar endometriumda progesteronun etkilerine benzer etki gösterdiği diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (115,116,118,134).

Bizim çalışmamız DUK' lı kadınları içeriyordu ve bunlara östrojen ve progesteron içeren iki ayrı tedavi protokolü uygulandı. Bu hastalarda endometriyal glandlardaki ER ve PR düzeylerini kontrol ettik. Cycloprogynova ile daha fazla olmak üzere, hem Trisequens hem de Cycloprogynova tedavileri ile endometriyal glandlardaki ER düzeyinde anlamlı bir azalma gördük. Cycloprogynova tedavisi ile ayrıca endometriyal glandlardaki PR düzeyinde de anlamlı bir azalma tespit ederken, Trisequens tedavisi ile endometriyal glandlarda PR düzeyinde anlamlı bir azalma izlemedik. İki grup arasında ER ve PR düzeyindeki değişim ise anlamlı değildi.

Her iki tedavide de, tedavi ile hemogram-hemotokrit değerinde artma, siklus süresinde uzama, kanama süresinde azalma, endometriyum kalınlığında azalma anlamlı iken, ilaçlar arasında birbirine farklılık tespit etmedik. Yalnızca kanama süresinde azalma Cycloprogynova ile daha fazla idi. DUK tedavisinde kombine hormon tedavisi vermekle ER de belirgin azalma izlenmesine rağmen, PR de Cycloprogynova tedavisi ile belirgin azalma görüldü. Fakat bu fark tedaviye cevapda belirgin bir değişikliğe neden olmadı.

Sonuç olarak, DUK tedavisinde hormonal preparatlar ile alınan klinik yanıtlar ER ve PR düzeyindeki azalmalar ile ilişkilidir. Tedavi başlangıcında reseptör düzeyinin tespiti ile klinik cevap arasında bir ilişki kurulabilir. Farklı tedavi modaliteleri üzerinde yapılacak karşılaştırmalı çalışmalar ile reseptör düzeyinde etki-klinik cevap ilişkisi daha da detaylandırılabilir. Çok daha geniş gruplarda yapılacak çalışmalar reseptör subtiplerini içererek belki de farklı hormonal preparatların hangi tip reseptör baskınlığında daha etkin olabileceğini göstererek, DUK sebepli histerektomi oranlarını azaltabilecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Paul FB: Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 766-769.
2. Bili LS: The pathology of dysfunctional uterine bleeding. Clinics in Obstetrics and Gynaecology 1984; 11: 227-236.
3. Cecil AL, Michael JG. Menorrhagia. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. Davis C(ed) 1990; 17: 343-359.
4. Edmonds DK. Dysfunctional uterine bleeding in adolescence. Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology. Baird TD, Barlow DH, Beischer NA(ed). 1999; 13: 239-249.
5. Cecil AL. Evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 784-787.
6. Charles SF. Dysfunctional uterin bleeding. Primary Care 1988; 15: 561-575.
7. Cindy MF. Management dysfunctional uterin bleeding. Drugs 1992; 44: 578-584.
8. Seth AS, Mark E, James LB. Modern treatments of menorrhagia attributable to dysfunctional uterine bleeding. Obstet and Gynecol Survey 1998; 54: 61-72.
9. Iain TC. Dysfunctional uterin bleeding. Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology. Baird TD, Barlovv DH, Beischer NA(ed). 1989; 3: 315-317.
10. Steven RB, Alan HD. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. JAMA 1993; 269: 1823-1828.
11. Mark LJ, Bryan DC. Abnormal uterine bleeding in the climacteric. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. Davis C(ed). 1990; 17: 409-425.
12. James MS. Pathophysiology of abnormal uterine bleeding. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. Davis C(ed). 2000; 27: 219-235.
13. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS. Immunohistochemical anlysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67(2): 334-40.
14. Felix JC, Farahmand S. Endometrial glandular proliferation and estrogen receptor content during the normal menstrual cycle. Contraception 1997; 55(1): 19-22.
15. Bergeron C, Ferenzy A, Toft DO, Schneider W, Shyamala G. Immunocytochemical study of progesterone receptors in the human endometrium during the menstrual cycle. Lab Invest 1988; 59: 862-869.
16. Matsuzaki S, Fukaya T, Suzuki T, Murakami T, Sasano H, Yajima A. Oestrogen receptor alpha and beta mRNA expression in human endometrium throughout the menstrual

cycle. *Mol Hum Reprod* 1999; 5(6): 559-564.

17. Mangal RK, Wiehle RD, Poindexter AN, Weigel NL. Differential expression of uterine progesterone receptor forms A and B during the menstrual cycle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 63(4-6): 195-202.

18. Bridgman SA, Dunn KM. Has endometrial ablation replaced hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding? *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 531-534.

19. Espey LL, Ben Halim IA. Characteristics and control of the normal menstrual cycle. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. Davis C(ed) 1990; 17: 275-297.

20. Speroff L, Glass R, Kase N. The uterus. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*: Lippincott Williams and Wilkins 1999; 6th Edition. Mitchell C(ed.): 123-157.

21. Dockery P, Rogers AW. The effects of steroids on the fine structure of the endometrium. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Baird TD, Barlow DH, Beischer NA(ed). 1989; 3: 227-248.

22. Minjarez DA, Bradshaw KD. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. Davis C(ed) 2000; 27: 63-79.

23. Apgar BS. Dysmenorrhea and dysfunctional uterine bleeding. *Primary Care* 1997; 24: 161-176.

24. Spellacy YVN. Abnormal bleeding. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Pitkin RM, Scott JR(ed) 1983; 26: 702-709.

25. Stabinsky SA, Einstein M, Breen LJ. Modern treatments of menorrhagia attributable to dysfunctional uterine bleeding. *Obstetrical Gynecological Survey* 1998; 54: 61-72.

26. Oriel KA, Schrager S. Abnormal uterine bleeding. *American Family Physician* 1999; 60: 1371-1380.

27. Warner P, Critchley HOD, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray G. Referral for menstrual problems, cross sectional survey of symptoms, reasons for referral, and management. *Br Med J* 2001; 323: 24-28.

28. Muram D. Vaginal bleeding in childhood and adolescence. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. Davis C(ed) 1990; 17: 389-408.

29. Zimmermann R. Dysfunctional uterine bleeding. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. Davis C(ed) 1988; 15: 107-111.

30. Ewenstein BM. The pathophysiology of bleeding disorders presenting as abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 770-776.

31. Reich H, Riberio SC, Vidali A. Hysterectomy as a treatment for dysfunctional uterine bleeding. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Baird TD, Barlow DH, Beischer NA(ed)

1999; 13: 251-269.

32. Worley RJ. Dysfunctional uterine bleeding. *Postgraduate Medicine* 1986; 79: 101-106

33. Speroff L, Glass R, Kase N. Dysfunctional Uterine Bleeding. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams and Wilkins 1999; 6th Edition. Mitchell C(ed.): 575-590.

34. Fraser IS. Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding with oral progestogens. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1990; 30: 353-356 .

35. Hertweck SP. Dysfunctional uterine bleeding. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. Davis C(ed) 1992; 19: 129-149.

36. Hickey M, Higham J, Fraser IS. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Review* 3: 2001.

37. Field CS. Dysfunctional uterine bleeding. *Primary Care* 1988; 15: 561-573.

38. Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 272-277.

39. Gleeson N, Devitt M, Sheppard BL, Bonnar J. Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 768-771.

40. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review* 3: 2001.

41. Margaret PR, Alexander CT. Menstrual disorders. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Baird TD, Barlow DH, Beischer NA(ed) 1989; 3: 217-225.

42. Rees MCP. Heavy, painful periods. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Baird TD, Barlow DH, Beischer NA(ed) 1989; 3: 341-357.

43. Smith SK. Prostaglandins and growth factors in the endometrium. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Baird TD, Barlow DH, Beischer NA(ed) 1989; 3: 249-260.

44. Rolnick SJ, Flores SK, Fowler SE, Derman R, Davidson B. Experience with dysfunctional uterine bleeding intervention trial. *The Journal of Reproductive Medicine* 2001; 46: 1-6

45. Laufer MR, Rein MS. Treatment of abnormal uterine bleeding with gonadotrophin-releasing hormone analogues. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Pitkin RM, Scott JR(ed). 1993; 36: 668-678.

46. Shaw RW. Assessment of medical treatments for menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 15-18.

47. Charles MM. Bleeding problems and treatment. *Clinical Obstetrics and Gynecology*.

Pitkin RM, Scott JR(ed) 1998; 41: 928-939.

48. Chuong CJ, Brenner PF. Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 787-792.

49. Iain HT. Medical management of abnormal uterine bleeding in the patient in her 40s. *Perimenopausal Health Care* 1993; 20: 333-337.

50. Irvine GA, Camerone IT. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Baird TD, Barlovv DH, Beischer NA(ed) 1999; 13: 189-202.

51. Lethaby A, Irvine G, Cemeran I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review* 3: 2001.

52. Valle RF: Endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: role of GNRHa agonists. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 41: 3-15.

53. Cooper MJ, Erickson ML. Endometrial sampling techniques in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. Davis C(ed) 2000; 27: 1235-1245.

54. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review* 3: 2001.

55. Agarwal N, Kriplani A. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet*. 2001; 75: 199-201.

56. Burkman RT, Collins JA, Shulman LP, Williams JK. Current perspectives on oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 4-11.

57. Iyer V, Farquar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review* 3: 2001.

58. Speroff L, Glass R, Kase N: Oral Contraception. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 7th Edition: 906.

59. Speroff L, Glass R, Kase N: Oral Contraception. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 7th Edition: 911.

60. Speroff L, Glass R, Kase N. Oral Contraception. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 6th Edition. Mitchell C(ed.): 867-945.

61. Fraser IS. Treatment of dysfunctional uterine bleeding with danazol. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1985; 25: 224-226.

62. Henzl MR. Gonadotrophin-releasing hormone and its analogues: from laboratory to bedside. *Clinical Obstet Gynecol*. Pitkin RM, Scott JR(ed) 1993; 36: 617-635.

63. McLachlan RI, Healy DL, Burger HG. Clinical aspects of LHRH analogues in

gynecology. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 431-454.

64. Thomas EJ. Add-back therapy for long-term use in dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 18-21.

65. Petrucco OM, Fraser IS. The potential for the use of GnRHa agonists for treatment of dysfunctional uterine bleeding. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 34-36.

66. Barbieri RL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and estrogen-progesterone replacement therapy. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 593-595.

67. Fedorkow DM, Corenblum B, Shaffer EA. The use of a gonadotropin-releasing hormone analog and transdermal estrogen to preserve fertility in a woman with severe menorrhagia. Fertility and Sterility 1989; 52: 512-513.

68. Thomas EJ, Okuda KJ, Thomas NM. The combination of a depot gonadotrophin releasing hormone agonist and cyclical hormone replacement therapy for dysfunctional uterine bleeding. Br J Obstet Gynecol 1991; 98: 1155-1159.

69. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone and progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. Cochrane Review 3: 2001.

70. Speroff L, Glass R, Kase N. The Intrauterine Device. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams and Wilkins 1999; 6th Edition. Mitchell C(ed.): 975-997.

71. Munro MG. Medical management of abnormal uterine bleeding. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. Davis C(ed) 2000; 27: 287-305.

72. Hart RH, Magos A. The alternatives to hysterectomy. Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology. Baird TD, Barlow DH, Beischer NA(ed) 1999; 13: 271-290.

73. Jones K, Abbott J, Hawe J, Sutton C, Gany R. Endometrial laser intrauterine thermotherapy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding. Br J Obstet Gynecol 2001; 108: 749-753.

74. ACOG Practice Bulletin. Management of anovulatory bleeding 2001; 72: 263-271.

75. Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. Hum Reprod Update 2000; 6(3): 225-36.

76. Speroff L, Glass R, Kase N. Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action. In: C. Mitchell (ed.) Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Baltimore: Williams & Wilkins 1994; 5: 31-92.

77. Taylor AH, Al-Azzawi F. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues. J Mol Endocrinol 2000; 24(1): 145-55.

78. Ariazi EA, Clark GM, Mertz JE. Estrogen-related receptor alpha and

estrogen-related receptor gamma associate with unfavorable and favorable biomarkers, respectively, in human breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62(22): 6510-6518.

79. Witek A, Mazurek U, Paul M, Bierzynska-Macyszyn G, Wilczok T. Quantitative analysis of estrogen receptor mRNA in human endometrium throughout the menstrual cycle using a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39 Suppl 2: 116-118.

80. Utsunomiya H, Suzuki T, Harada N, Ito K, Matsuzaki S, Konno R, et al. Analysis of estrogen receptor alpha and beta in endometrial carcinomas: correlation with ER beta and clinicopathologic findings in 45 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19(4): 335-341.

81. Matsuzaki S, Murakami T, Uehara S, Canis M, Sasano H, Okamura K. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75(6): 1198-1205.

82. Fujimoto J, Hirose R, Sakaguchi H, Tamaya T. Expression of oestrogen receptor-alpha and -beta in ovarian endometriomata. *Mol Hum Reprod* 1999; 5(8): 742-747.

83. Legler J, Zeinstra LM, Schuitemaker F, Lanser PH, Bogerd J, Brouwer A. Comparison of in vivo and in vitro reporter gene assays for short-term screening of estrogenic activity. *Environ Sci Technol* 2002; 36(20): 4410-4415.

84. Hawkins MB, Thornton JW, Crews D, Skipper JK, Dotte A, Thomas P. Identification of a third distinct estrogen receptor and reclassification of estrogen receptors in teleosts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(20): 10751-10756.

85. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359(9322): 2018-2026.

86. Pettersson K, Grandien K, Kuiper GG, Gustafsson JA. Mouse estrogen receptor beta forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor alpha. *Mol Endocrinol* 1997; 11(10): 1486-1496.

87. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE, Bonn T, Thorsell AG, Engstrom O. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *Embo J* 1999; 18(17): 4608-4618.

88. Benson JR, Pitsinis V. Update on clinical role of tamoxifen. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(1): 13-23.

89. Mourits MJ, Ten Hoor KA, Van der Zee AG, Willemse PH, De Vries EG, Hollema H. The effects of tamoxifen on proliferation and steroid receptor expression in postmenopausal endometrium. *J Clin Pathol* 2002; 55(7): 514-519.

90. Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustafsson J. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology* 1997; 138: 863.
91. Speroff L, Glass R, Kase N. Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams and Wilkins 2007; 7th Edition 49.
92. Osterlund MK, Gustafsson JA, Keller E, Hurd YL. ER β mRNA expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ER α mRNA. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3840.
93. Zhu Y, Bian Z, Karas RH, Bao L, Cox D, Hodgins J, Shaul PW, Thoren P, Smithies O, Gustafsson JA, Mendelsohn ME. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in ER β . *Science* 2002; 295: 505.
94. Enmark E, Peltö HM, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, Nordenskjöld M, Gustafsson JA. Human ER β gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4258.
95. Lindberg MK, Moverare S, Skrtic S, Gao H, Dahlman WK, Gustafsson JA, Ohlsson C. ER β reduces ER α regulated gene transcription, supporting a Ying Yang relationship between ER α and ER β in mice. *Molec Endocrinol* 2003; 17: 203.
96. Speirs V, Sklaris GP, Burdall SE, Carder PJ. Distinct expression patterns of ER α and ER β in normal human mammary gland. *J Clin Pathol* 2002; 55: 371.
97. Speroff L, Glass R, Kase N. Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams and Wilkins 2007; 7th Edition 57.
98. Paech K, Webb P, Kuiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner PJ, Scanlan TS. Differential ligand activation of ER α and β at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508.
99. Horwitz KB, Tung L, Takimoto GS. Novel mechanism of antiprogesterone action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 9.
100. Richer JK, Jacobsen BM, Manning NG, Abel MG, Wolf DM, Horwitz KB. Differential gene regulation by the two PR isoforms in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 5209.
101. Gianfranceschi PH, Kimbrel EA, Edwards DP, McDonnell DP. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human PR are due to differential cofactor binding. *Molec Cellular Biol* 2000; 20: 3102.
102. McDonnell DP, Goldman ME. RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel PRA form-mediated mechanism. *J Biol Chem* 1994; 269: 119-145.

103. McDonnell DP, Shahbaz MS, Vegeto E, O'Malley BW. The human PR α -form functions as a transcriptional modulator of mineralocorticoid receptor transcriptional activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 48: 425.
104. Conneely OM, Mulac-Jericevic B, DeMayo F, Lydon JP, O'Malley BW. Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 339-355.
105. Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the PRB isoform. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9744.
106. Cavaillès V, Dauvois S, L'Horset F, Lopez G, Hoare S, Kushner PJ, Parker MG. Nuclear factor RIP140 modulates transcriptional activation by the ER. *EMBO J* 1995; 14: 3741.
107. Horwitz KB, Jackson TA, Bain DL, Richer JK, Takimoto GS, Tung L. Nuclear receptor coactivators and corepressors. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1167.
108. Shibata H, Spencer TE, Onate SA, Jenster G, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Role of co-activators and co-repressors in the mechanism of steroid/thyroid receptor action. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52: 141.
109. Speroff L, Glass R, Kase N. Hormone biosynthesis, metabolism and mechanism of action. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams and Wilkins 2007; 7th Edition 130.
110. Joan Pitkin. Dysfunctional uterine bleeding. *BMJ* 2007; 334: 1110-1111.
111. The initial management of menorrhagia; evidence based clinical guidelines. No. 1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1998
112. Wisan S, Pichai C, Surasak T, Robert M, Petter R, Ian SF. Endometrial progesterone receptors and bleeding disturbances in depot medroxyprogesterone acetate users. *Hum Rep* 2004; 19: 547-552.
113. Graham J.D and Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 1997; 18: 502-519.
114. Critchley HOD, Bailey DA, Au CL. Immunohistochemical sex steroid receptor distribution in endometrium from long-term subdermal levonorgestrel users and during the normal menstrual cycle. *Hum Reprod* 1993; 8: 1632-1639.
115. Critchley H, Wang H, Jones R. Morphological and functional features of endometrial decidualization following long-term intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 1998a; 13: 1218-1224.
116. Janne O, Ylostalo P. Endometrial estrogen and progesterone receptors in women bearing a progesterone-releasing intrauterine device. *Contraception* 1980; 22: 19-23.

117. Lau TM, Witjaksono J, Affandi B and Rogers PA. Expression of progesterone receptor mRNA in the endometrium during the normal menstrual cycle and in Norplant users. *Hum Reprod* 1996; 11: 2629-2634.
118. Zhu P, Liu X, Luo H, Gu Z, Cheng J, Xu R, Lian S, Wu S. And Wang J. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod* 1999; 14: 970-975.
119. Gorodeski IG, Geier A, Siegal A, Beery R, Lunenfeld B, Langzam J, Bahari CM. Decreased ratio of total progesterone to total estradiol receptor levels in endometria of women with adult dysfunctional uterine bleeding. *Gynecol Obstet Invest* 1986; 22(1): 22-8.
120. Gleeson N, Jordan M, Sheppard B, Bonnar J. Cyclical variation in endometrial oestrogen and progesterone receptors in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993 Mar; 48(3): 207-214.
121. Chakraborty S, Khurana N, Sharma JB, Chaturvedi KU. Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 17-22.
122. Bergeron C, Ferenczy A, Shyamala G. Distribution of oestrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic and neoplastic human endometrial tissues. *Lab Invest* 1988; 59: 862-869.
123. Masuzawa H, Fuji S. Failure of down regulation of oestrogen receptors and progesterone receptors after medroxyprogesterone acetate administration for endometrial hyperplasia. *Cancer*. 1994; 74: 2321-2328.
124. Nyholm HCJ, Nielsen AL, Lyndrup J, Norup P, Thorpe SM. Biochemical and immunohistochemical oestrogen and progesterone receptors in adenomatous hyperplasia and endometrial carcinoma: correlation with stage and other clinicopathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1334-1342.
125. Hurskainen R, Salmi A, Paavonen J, Teperi J, Rutanen EM. Expression of sex steroid receptors and Ki-67 in the endometrioma of menorrhagic women: effects of intrauterine levonorgestrel. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 1013-1018.
126. Salmi A, Pakarinen P, Peltola AM. The effect of intrauterine levonorgestrel use on the expression of C-Jun, oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1998a; 4: 1110-1115.
127. Rutanen EM, Salmi A, Nyman T. mRNA expression of insulin-like growth factor (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein-1 are constantly expressed in

the endometrium during the use of an intrauterine levonorgestrel system. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 749-754.

128. Salmi A, Heikkila P, Lintula S. Cellular localization of c-jun Messenger ribonucleic acid and protein and their relation to the proliferation marker Ki-67 in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1998b; 83: 1788-1796.

129. Clarke C, Zaino R, Feil P. Monoclonal antibodies to human progesterone receptor: by biochemical and immunohistochemical techniques. *Endocrinology* 1987; 121: 1123-1132.

130. Critchley H, Wang H, Kelly R. Progestin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998b; 13: 1210-1217.

131. Kuiper G, Carlsson B, Grandien K. Comparison of the ligand-binding specificity and transcript tissue distribution of oestrogen receptors α and β . *Endocrinology* 1997; 138: 863-870.

132. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : identification and characterization of a novel human oestrogen receptor. *FEBS Letts* 1996; 392: 49-53.

133. Lu SM. Effect of levonorgestrel intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors. *Chin J Obstet Gynecol* 1991; 26: 293-294.

134. Lau TM, Witjaksono J, Rogers PAW. Progesterone receptor in Norplant endometrium. *Hum Reprod* 1996; 11: 90-94.

135. Looockwood CJ, Runic R, Wan L, Krikun G, Demopolous Rand Schatz F. The role of tissue factor in regulating endometrial haemostasis: implications for progestin-only contraception. *Hum Reprod* 2000; 15(Suppl 3): 144-151.