**DİSFONKSİYONEL KANAMALAR**

**Prof.Dr.Sezai Şahmay**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı

**TERMİNOLOJİ VE İNSİDENS**

Normal menstrüel kanama sınırlarını aşan kanamalar **patolojik kanama** olarak kabul edilir. Organik bir nedene bağlı olmayan, normal dışı uterus kanamalarına da **disfonksiyonel kanama** adı verilir.

Ancak, Disfonksiyonel uterin kanama tanımı için tam bir fikir birliği yoktur. Disfonksiyonel uterin kanama tarifi, farklı ülkelerde farklı anlamlarda kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde, **disfonksiyonel uterin kanama** deyimi, hormonal dengesizlik sonucu oluşan anovulatuar kanamalar için kullanılır. Organik bir neden sonucu oluşan kanamalar ise **menoraji** olarak isimlendirilirler. Avrupada, ise ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) tarafından da kabul edilen tarif kullanılmaktadır. Buna göre; Pelvik bir lezyon, gebelik komplikasyonu veya sistemik bir hastalık olmaksızın, oluşan fazla uterin kanamalardır. Bu fazlalık, süre, miktar veya sıklık açısından olabilir. Bu tarif tüm ovülatuar ve anovülatuar kanmaları kapsar. Buna karşılık gerek oral kontraseptif ve gerekse hormon tedavisi sırasında görülen kanamalar, bu tarife girmez. (1, 2, 3)

**Anormal Uterin Kanama (AUB)**

Menstrüel kanamanın Fazlalığı (AUB/HMB)

İntermenstrüel kanama (AUB/IMB)

**PALM**=Organik etkenler

**P**olip (AUB-P)

**A**denomyosis (AUB-A)

**L**eiomyoma (AUB-L)

 Submukozal Myoma (AUB-LSM)

 Diğer Myomlar (AUB-LO)

**M**alignite veya Hiperplazi (AUB-M)

**COEIN**=Nonorganik Nedenler

**C**oagülopati (AUB-C)

**O**vulatuar Disfonksiyon (AUB-O)

**E**ndometrial (AUB-E)

**I**atrojenik (AUB-I)

**N**on klasifiye (AUB-N)

*Şekil-1: FIGO tarafından önerilen yeni bir klasifikasyon sistemi (PALM-COEIN).*

Patolojik uterus kanamaları organik bir nedene bağlı olabildiği gibi, herhangi bir organik neden olmadan da oluşabilir. Kanama yapan organik etkenlere örnek olarak endometrium poliplerini, submuköz myomları ve endometrium kanserini örnek olarak gösterebiliriz. Organik bir nedene bağlı olmayan, normal dışı uterus kanamalarına da **disfonksiyonel kanama** adı verilir. Bu nedenle disfonksiyonel kanama tanısı, diğer kanama yapan nedenlerin ekarte edilmesinden sonra konan bir tanıdır. **Menoraji**, bir semptom, disfonksiyonel kanama ise bir tanıdır. (1, 2, 3, 4)

Ancak son yıllarda, 2011 yılında FIGO tarafından yeni bir klasifikasyon sistemi (PALM-COEIN), tanımlanmıştır. (Şekil-1). Buna göre hem kanama şekli ve hem de etyoloji birlikte değerlendirilmiştir. (5) Bu sınıflamada hem menoraji ve hem de Disfonksiyonel kanama terminolojileri kullanılmamıştır. Menoraji yerine, Menstrüel kanamada fazlalık (HMB), Metroraji yerine İntermenstrüel kanama (IMB) terimleri kullanılmıştır. Genellikle Anormal Uterin kanama ile eşdeğer olarak kullanılmakta olan Disfonksiyonel kanama teriminin tam karşılığı bu sistemde ayrı bir yer almamıştır. Yeni olan bu klasifikasyon, henüz yaygın bir kullanım alanı kazanmadığından, biz yazımızda yine Disfonksiyonel kanama ve Menoraji terimlerini kullanacağız.

Disfonksiyonel kanamalar, jinekolojik şikayetlerin **%10-15'ni** oluşturur. En fazla (%70) reprodüktif dönemin başlangıcında (menarş sonrası) ve sonunda (perimenopozal dönem) görülür. %50'si 40 yaşından sonra, % 20'si adölosan dönemde görülür. (Şekil-2). Geriye kalan, % 30 kadarı da reprodüktif dönemde görülür. 30-49 yaş arasındaki her 20 kadından biri fazla kanama şikayeti ile doktora başvurmaktadır. Bunların yaklaşık olarak yarısında da patolojik bir neden yoktur, yani disfonksiyonel kanamadır.

***Şekil-2:****Disfonksiyonel kanamaların kadın yaşam dönemindeki görülme sıklıkları.*

Menstrüel anomalilerin %90 kadarı **anovulatuar disfonksiyonel kanamalar** olup, daha fazla perimenopozal dönemde görülür. Disfonksiyonel kanamaların %10'u oluşturan **ovulatuar disfonksiyonel kanamalar** ise daha çok 30-45 yaşlarında sıktır. (4, 5).

**FİZYOPATOLOJİ**

Endometrium, muhtemel bir gebelik için her ay yeniden yapılanma gösteren ve gebelik olmadığı takdirde ise adet kanı olarak dökülen özelliktedir. Tüm bu karmaşık olayların gelişiminde overden salgılanan steroid hormonlar önemli bir role sahiptir. Ancak endometriumda gelişen olayların açıklaması bu kadar basit değildir, endometriumdaki farklı komponentler de birbirlerini başta prostaglandinler olmak üzere farklı medyatörlerle etkilerler. Bir başka ifade ile endometrium parakrin bir organ gibi rol oynar. (6, 7, 8)

Disfonksiyonel kanamalar genellikle hipotalamo-hipofizer akstaki serbetleştirici hormonlarla, gonadotropinler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir endokrin sorundur. Bu da ovülasyon bozukluklarına (genellikle anovülasyon) ve sonuçta da **östrojen ve progesteron arasındaki dengenin bozulması**na yol açar. (8,9,10)

Normal bir menstrual siklus kanamasınının oluşmasında normal bir sekretuar endometrium yapılanması önemlidir. Östrojen veya progesterone sekresyonlarındaki bir dengesizlik farklı endometrial yapılanmalara yol açacağından düzensiz kanamalar oluşumuna neden olur. (Şekil-3).

Endometrial prostaglandinlerdeki değişiklikler de disfonksiyonel kanamaların oluşumunda rol alır. Bu hormonal dengesizlik ise endometriumun normalden farklı olarak uyarılmasına (endometrial hiperplazi) ve dökülmesine neden olarak klinikte menstrüel kanama bozuklukları ile karakterize disfonksiyonel kanamalar ortaya çıkar. Nadiren koagülasyon defektleri ve hiper/hipotiroidism de disfonksiyonel kanamalara neden olabilmektedir. (8, 9, 10, 11, 12).

***Şekil-3****: Östrojen ve progesteron arasındaki dengenin bozulması disfonksiyonel kanamalara yol açar.*

Disfonksiyonel kanamalar ovülasyon faktörüne göre ovülatuar ve anovulatuar olmak üzere 2 grupta toplanır.

**OVULATUAR DİSFONKSİYONEL KANAMALAR**

Disfonksiyonel kanamaların %10'nu oluşturur. Bu hastalarda ovülasyon olmasına rağmen, ovulasyon mekanizmasındaki bozukluklara veya diğer faktörlere bağlı olarak kanama anomalileri görülür. Ovülatuar disfonksiyonel kanamalar, genelde klinik bir soruna neden olmazlar ve tedavi gerektirmezler. (2, 8, 13)

**a)Oligomenore :**Relatif FSH eksikliğine bağlı olarak, folikül gelişimi gecikir ve foliküler faz uzar. Sonuçta 35 günden uzun aralıklarla oluşan kanamalar (oligomenore) ortaya çıkar.

**b)** **Polimenore** :Düzenli olarak 21 günden kısa sürede oluşan kanamalar olup, foliküler faz kısalması ile karakterizedir. Genellikle immatür overin gonadotropinlere karşı hipersensitivitesi nedeniyle foliküler faz kısalarak sık adet kanamaları (polimenore) oluşur.

**c)** **Ovulasyon kanaması :**(Siklus arası kanama): Siklus ortasında ovülasyonu takiben östrojende relatif azalma sonucunda oluşan leke (spotting) şeklindeki kanamalardır. Bazı kadınlarda mikroskopik düzeyde olmasına rağmen, bazılarında menstrüel kanama kadar fazla olabilir. Tanıda bazal vücut ısısı kayıtları yararlı olabilir.

**d)** **Luteal faz yetmezliği** :Progesteron sekresyonunun yetersizliği sonucu oluşan luteal faz yetmezliklerinde disfonksiyonel kanamalar görülebilir. Luteal faz yetmezliklerine bağlı kanamalar genellikle premenstrüel spotting (leke) şeklinde oluşur, bazen de menoraji ile karakterizedir. Progesteron seviyesinin erken olarak azalması sonucu luteal fazın kısalmasından kaynaklanan kısa luteal faz ise disfonksiyonel kanama nedeni olmaz.

**e)** **Korpus luteum aktivitesinin uzaması** :Gebelik olmamasına rağmen progesteron yapımının devam etmesi sonucu oluşan korpus luteum persistensinde, uzun siklus **(oligomenore)** veya menstrüel kanamanın uzaması **(menoraji)** ile karakterize siklus bozuklukları ortaya çıkar.

Bunlardan başka;

- endometrial veya myometrial disfonksiyon,

- prostaglandin sentez farklılıkları,

- endometriumda fibrinolitik aktivite artışı gibi faktörler de disfonksiyonel kanama nedeni olabilmektedir.

**ANOVULATUAR DİSFONKSİYONEL KANAMALAR**

Disfonksiyonel kanamaların %90 gibi önemli bir bölümünü oluşturur. Anovülasyon reprodüktif dönemin başlangıcı ve sonunda sıktır. Yaklaşık olarak siklusların %25'i anovulatuardır. Anovulatuar siklus, menarştan sonraki ilk 2-3 yılda ve 40 yaştan sonraki dönemde oldukça sıktır. Reprodüktif dönemde ise normalde anovulatuar siklus oranı % 2-10 arasındadır(6,9). Yeterli östrojen yapımı olmayan anovulatuar kadınlarda disfonksiyonel kanama görülmez. Anovülasyon aşağıdaki hallerde sıktır; (7,11,12,13).

**1. Menarş sonrası dönem:** GnRH pulsatilitesi ve hipotalamo-hipofizer aks tam olarak olgunluğa erişmediğinden dolayı anovülasyon söz konusudur. Bu dönemde, yani adölosan dönemde hipotalamus, hipofiz ve over aksındaki immatürite, özellikle pozitif östrojen feedback mekanizmasının oluşmaması başlıca anovülasyon nedenidir.

**2. Obesite:**Ekstraovaryal östrojen yapımı fazlalığından dolayı anovülasyon sıktır.

**3. Polikistik over hastalığı:** Polikistik over hastalığı ve obesitede ise, östron ve LH'ın tonik olarak artışına bağlı olarak, endometrium kronik östradiol uyarısı altındadır.

**4. Perimenopozal dönem:**Overlerde folikül sayısı azalmış ve FSH yükselmiştir. Yüksek FSH folikülleri etkileyerek östrojen yapımına neden olur, ancak bu az sayıdaki yaşlı foliküllerde genellikle ovülasyon olgunluğuna kadar gelişme olmaz ve ovülasyon olmaz. Perimenopozal dönemdeki anovülasyon nedeni ise over yetmezliği sonucu gonadotropinlere cevabın gecikmesi (geç ovülasyon) veya hiç cevap oluşmaması yani anovülasyondur.

Anovulatuar siklusa bağlı disfonksiyonel kanamaların nedeni, endometriumun uzun süre **progesteronun supressif etkisi olmaksızın östrojenle uyarılma**sıdır. Bu da endometriumun devamlı proliferasyonuna yol açar. Ovülasyon olmayan kadınlarda, progesteron sekresyonu olmayacağından endometrium prolifere olmaya devam eder. Bu nedenle anovulatuar sikluslarda sıklıkla hiperplazi görülür. Devamlı östrojen etkisi veya östrojen düzeyinin azalması sonucunda endometrium dökülür, kanar. Bu kanamanın süresi ve miktarı mevcut hiperplazi derecesine göre değişir. Bu tip çekilme veya kırılma kanaması menstrüel kanama olmayıp, en sık görülen disfonksiyonel kanama şeklidir (2, 10, 13).

**DİSFONKSİYONEL KANAMALARDA KLİNİK VE TANI**

Disfonksiyonel kanama tanısı, genellikle anamneze dayalı olup, kanama nedeni olabilecek organik lezyonların ekarte edilmesi ile konur.

Disfonksiyonel kanamalar, menstrüel kanamaların ya ritminin, ya da miktarının veya her ikisinin birden bozulması ile ortaya çıkar. Menstrüel siklus bozuklukları için kullanılan klinik terimler tablo-1'de gösterilmiştir. (1, 4, 6, 10).

|  |  |
| --- | --- |
| **Oligomenore****Polimenore****Hipomenore****Hipermenore****Menoraji****Metroraji****Menometroraji****Ovulayon kanaması****Premenstrüel kanama** | 35 günden uzun aralıklarla oluşan irregüler kanamalardır.21 günden kısa aralıklarla oluşan regüler kanamalardır.Menstrüel kanamanın az miktarda olmasıdır.Menstrüel kanamanın normal sürede fakat fazla olmasıdır Menstrüel kanamanın uzamasıdır.Irregüler aralıkla oluşan kanamalardır.Irregüler aralıkla oluşan bol kanamalardır.Siklus ortasında görülen hafif kanama.Menstrüel kanama öncesinde görülen hafif kanama. |

 ***TABLO-1****: Menstrüel siklus bozuklukları.*

Kanama fazlalığı, bir siklus boyunca kaybedilen kan miktarının 80ml.yi aşması olarak kabul edilmektedir. Ancak pratikte objektif olarak kanama miktarını saptamak kolay olmadığından kanama fazlalığı, genelde gerçeği tam olarak yansıtmamakla beraber hastanın ifadesi ile belirlenmektedir. (2, 3, 10, 11).

Düzensiz kanama şikayeti ile başvuran hastaların çoğunluğunda düzensizlik olarak yorumladıkları siklus düzeni gerçekte normal limitlerdedir. Örnek olarak 25 veya 30 gün arayla adet gören bir kadın bunu düzensizlik olarak ifade edebilir. Bu nedenle anamnezde biraz dikkatli olmak hastayı iyi değerledirebilmek için yeterli olacaktır.

|  |
| --- |
| **1. Anamnez ve fizik muayene****2. Gebelik testi****3. Endokrin testler****4. Tiroid fonksiyonları****5. Hemogram, Pıhtılaşma faktörleri****6. Ultrasonografi (SİS)** **7. Endometrium biyopsisi** **8. Histeroskopi,****9. Histerosalpingografi.** |

***TABLO- 2:*** *Disfonksiyonel kanamalarda tanı yöntemleri.*

Bir kanamaya disfonksiyonel kanama tanısı koymadan önce, hastanın yaşına ve şikayetlerine göre tablo-2'deki tanı yöntemleri uygulanır. 5, 9, 10, 13) Disfonksiyonel kanamaların tanısında klinik değerlendirmenin yanında ultrasonografi ve SİS (saline infusion sonografi) çok önem taşımaktadır. Şekil-4’de görüldüğü gibi ultrasonografide görülen endometrial kalınlık altında endometrial polip bulunmaktadır. Bu da basit bir SİS ile anlaşılabilmektedir. Ultrasonografi ile birlikte SİS uygulanması tanıda sensivite ve spesifiteyi artırmaktadır.

 **

*Şekil-4 :Ultrasonografide sıklıkla görülebilen endometrial kalınlıkta, yapılacak olan basit bir SİS (saline infusion sonography) ile kalınlık nedeninin bir endometrial polip olduğunu ortaya çıkarmak mümkündür.*

Endometrial hiperplazi ve endometrial kanser olasılığını ekarte etmek amacıyla 40 yaş üzerinde endometrial biyopsi gereklidir. Hasta endometrial kanser riski altındaysa yaş faktörü gözetmeden biyopsi yapmak uygundur. Özellikle perimenopozal dönemdeki kadınlarda biyopsi sonucu görülmeden hormonal tedaviye başlanmamalıdır. (2, 3, 5, 6, 9,). Ancak hastadan dikkatli anamnez alınması, risk faktörlerinin iyi değerlendirilmesi yapılacak gereksiz biyopsileri de engelleyecektir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada hastanın iyi değerlendirilmesi ile endometrial biyopsilerin %50 oranında azaltıldığı gösterilmiştir.

**Ayırıcı tanı**

Düzensiz bir uterin bir kanamayı endokrin orijinli kabul etmeden önce normal dışı kanamalara neden olan gebelik, malinite, polip, endometrial hiperplazi ve kan

hastalıkları gibi **organik hastalıklar ekarte edilmelidir.** Disfonksiyonel kanama tanısı koymadan önce, sıklıkla vaginal kanamalara neden olabilen aşağıdaki faktörler düşünülmelidir. (5, 10, 11, 13).

1. Gebelikle ilgili sorunlar:inkomplet abortus, missed abortus,plasenta ayrılma bölgesinin subinvolüsyonu,plasental polip, trofoblastik hastalıklar, ektopik gebelik.

2. Jinekolojik maligniteler.

3. Submüköz myom ve endometrial polipler.

4. Kan hastalıkları.

5. Hipotiroidism.

6. Intrauterin araç varlığı.

7. Genital infeksiyonlar.

Ayırıcı tanıda doğal olarak hastanın yaş faktörü ön planda düşünülmelidir. Adölosan dönemdeki disfonksiyonel kanamaların %20'sinde etken koagülasyon defektleri iken reprodüktif dönem erişkin bir kadında etken çoğu kez gebelik patolojileridir. Buna karşılık perimenopozal dönemde ise endometrial hiperplazi ve endometrial poliplere daha sıklıkla rastlanmaktadır.

Yukarda da bahsedildiği gibi, kanama düzensizliği şikayeti ile başvuran 40 yaş üzerindeki kadınlarda, endometrial biyopsi olmadan disfonksiyonel kanama tanısı koymak riskli olabilir. Bundan başka hormonal tedaviye cevap vermeyen, kanaması fazla olan her hastaya ve özellikle 35 yaşın üzerindeki her hastaya hem tanı ve hem de tedavi amacıyla full küretaj gerekir. Çünkü kronik östrojen uyarısı genellikle endometrial polipler veya endometrial hiperplazi ile beraberdir.

**TEDAVİ**

Disfonksiyonel kanamaların tedavisinde hastanın yaşı, kanamanın şiddeti ve kanamanın ovulatuar olup, olmaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bundan başka, hastanın kilosu, hematokrit düzeyi, kanama süresi gibi faktörler de göz önüne alınarak drog seçimi ve tedavi süresi düzenlenir. Obez hastalarda daha yüksek dozda ilaç gerekir.

Disfonksiyonel kanamalar özellikle ovulatuar tipte görülen ovulatuar kanama, korpus luteum yetmezliği gibi nedenlerle oluşan leke şeklinde önemsiz kanamalar genellikle tedavi gerektirmez. Ancak hatayı rahatsız edecek boyutlarda ise tedavi gerekebilir.

|  |  |
| --- | --- |
| **MEDİKAL** | **CERRAHİ** |
| **Hormonal**ProgestagenlerÖstrojenlerKombine oral kontraseptiflerÖstrojen-Progestin tedavisiİntrauterin sistem (Mirena)DanazolGnRH analogları**Non-hormonal**Nonsteroid anti-inflamatuarlarAntifibrinolitikler (traneksamik asit) | Full küretajEndometrial ablation -histeroskopik -non-histeroskopikHisterektomi |

 *Tablo-3 :Disfonksiyonel kanamalarda medikal ve cerrahi tedavi.*

Buna karşılık, anovulatuar disfonksiyonel kanamalar ise, klinikte bazen uzun bir dönemde az az kronik bir şekilde oluşurken, bazen de hastayı anemiye hatta hemorajik şoka sokacak kadar şiddetli bir kanama ile karşımıza çıkar. Bu nedenle disfonksiyonel kanamaların tedavisinde 2 hedef vardır. (6, 8, 10)

1. Akut kanamayı durdurmak.

2. Kanamanın tekrarını engellemek.

Disfonksiyonel kanamaların tedavisinde medikal ve cerrahi olmak üzere başlıca iki yaklaşım söz konusudur. Bundan sonraki bölümlerde ağırlıklı olarak medikal tedavi ele alınacaktır. Disfonksiyonel kanamaların tedavisinde kullanılan medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri aşağıdaki tabloda kısaca özetlenmiştir. (Tablo-3)

**ÖSTROJENLER**

Disfonksiyonel kanamaların fizyopatolojisinde anlatıldığı gibi, genelde sorun, anovülasyona bağlı östrojen persistensi olmasına rağmen, bazen de östrojen eksikliği söz konusu olabilmektedir. Genellikle, spotting (leke) şeklindeki kanamalar, östrojen etkisinin zayıf olduğu östrojen kırılma kanaması sonucudur. Böyle hallerde progesteronun etki edebileceği kadar endometrium yoktur. Bu nedenle östrojen kullanılması gerekir. Aynı durum uzun süren kanamalarda da söz konusudur. Bundan başka progesteron kırılma kanamalarında da östrojenler iyi sonuç vermektedir. Aşağıdaki hallerde yüksek doz **östrojen tedavisi** tercih edilmelidir. (11,14,15,16).

1. Kanama fazla ve uzun süredir devam ediyorsa.

2.Ultrasonografide endometrium inceyse,

3. Küretaj materyeli az ise,

4. Hasta progesteron kullanıyorsa endometrium atrofik olduğundan östrojen gerekir.

Östrojenler, hem glandlar hem de koagülasyon mekanizması üzerine etki ederek tüm disfonksiyonel kanamaları durdurur. Östrojene rağmen durdurulamayan kanamalarda başka faktör düşünülerek, araştırılmalıdır.

**PROGESTERONLAR**

Progesteron deyimi ile sadece overden salgılanan hormon ifade edilmektedir. Buna karşılık, progestin, progestagen ve gestagen deyimleri ile de, progesteron etkisine sahip diğer sentetik steroidler ifade edilmektedir. (17, 18, 19)

Ayrıca farmakolojik dozlarda progesteron, kuvvetli bir antiöstrojen etkiye sahiptir. Böylelikle progesteron tedavisi ile hasta hem kanama şikayetlerinden kurtulur, hem de kronik östrojen uyarısının neden olabileceği uterus malignite riskinden korunmuş olur. Ancak hastada progesterona cevap verecek kadar endometrium bulunmalıdır, yani hastanın kanaması uzun süre devam ediyorsa progesteron etkili olamaz. (12, 16, 17, 18).

Progestinler, 3 farklı mekanizma ile antiöstrojen olarak etkilidir. (Şekil-5). Progestinler fazla östrojen etksinin yol açtığı endometrial patolojileri, normale dönüştürürler. Sonuçta progesteron tedavisi ile endometrial hiperplazi normale döner. Ancak endometrial hiperplazi tedavisinde, tedavinin başarısı için kullanım süresi önem taşımaktadır. Endometrial hiperplazi tedavisinde siklusta en az 13 gün süreyle progestin kullanılmalıdır. Atipik hiperplazili hastaların hormon tedavisine yanıt vermedikleri gösterilmiştir.

Disfonksiyonel kanamalarda en sık kullanılan medikal tedavi progesterondur. Luteal fazda 10-12 gün süreyle progesteron kullanımı, anovulatuar kanamaların düzenlenmesinde yararlıdır. Ancak ovulatuar kanamalarda normal doz ve bu kullanım şekli genellikle yararsızdır. Bu durumda siklusun 5.gününden itibaren 21 gün süreyle

***ŞEKIL-5*** *:Progesteron, östrojenler üzerine 3 mekanizma ile etkili olarak, östrojen etkisini azaşltıcı rol oynar.*

kullanım, kanama miktarlarında önemli ölçüde bir azalmaya yol açar. Ancak bu tedavinin uzun süre devamında bazı kadınlarda progesteron yan etkileri görülür. Bu nedenle hastaların tedavi devamlılığı %20 civarındadır.

Uzun yıllardır ampirik olarak kullanılan siklik sentetik progesteron tedavisi konusunda yapılan çalışmalarda, özellikle siklusun ikinci yarısında kısa süreyle kullanımın kanama miktarını azaltmadığı ortaya konmuştur. Ancak siklusun 5.gününden itibaren 21 gün süreyle kullanımın kanama miktarını azaltıcı etkisi gösterilmiştir. (Şekil-6)



*ŞEKİL–6:Klinikte progestin kullnımı. Progestin kullanım süresi endometrium üzerine farklı etki gösterir.*

**KOMBİNE ÖSTROJEN VE PROGESTİN (Oral kontraseptif)**

Kombine oral kontraseptifler, menstrüel kanama miktarını azaltıcı etkiye sahiptir. Bu etkilerini ovülasyonu inhibe ederek, inaktif endometriuma neden olurlar. Bunun yanında endometrial prostaglandin azalması ve endometrial fibrinoliz üzerine de etkilidir. Ancak bu etkin tedavinin yaygın olarak kullanılmasını engelleyen önemli bir faktör, özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda görülen tromboembolik yan etkidir. Tromboemboli açsından bir başka risk faktörü yoksa ve hasta sigara içmiyorsa, 35 yaş üzerindeki kadınlarda OK kullanımı için kesin bir kontrendikasyon yoktur. 4 tbl./gün oral kontraseptif (50 mcg.E2 içermeli), hem akut kanamayı durduracak kadar yeterli östrojen, hem de progestin içerir. Bu tedavi ile 12-24 saatte kanama kesilmelidir. Normal uteruslarda OC'ler kanama miktarını %60 kadar azaltır. Uzun süren kanamalarda OC etkili olmaz. (19, 20).

**İntrauterin progestin-İntrauterin Sistem (Mirena)**

Mirena, 5 yıl süreyle, polydimethylsiloxane yapıdaki reservuardan, 24 saatte 20mcg levonorgestrel salgılayan intrauterin kontraseptif bir araçtır (Şekil-7). Aşırı menstrüel kanamaların tedavisinde IUS, 21 günlük progesteron uygulamasından daha efektif bulunmuştur. IUS uygulamalarının, kontraseptif etkisinin yanında aşırı kanamaları %80 kadar azalttığı bilinmektedir. (21)

 

*Şekil-7:İntrauterin Sistem (İUS), 5 yıl süreyle, polydimethylsiloxane yapıdaki reservuardan, 24 saatte 20mcg levonorgestrel salgılayan intrauterin kontraseptif bir araçtır.*

LNG-IUSde intermenstrüel kanama 4 kat daha fazla olmasına karşılık, tedaviye devamlılık %80 kadardır. Daha önce de bir yazımda belirttiğim gibi IUS uygulama sonrasında görülen bu lekelenme şeklindeki kanamalarda, traneksamik asit, kanama ile birlikte ağrı da varsa Non steroid Antienflamatuar ilaçlar yararlı olmaktadır. (22). LNG-IUS çok etkin bir tedavi yöntemi olup, cerrahi tedavi alternatifi olarak düşünülmelidir. (23,24)

**GnRH ANALOGLARI (GnRH agonistleri)**

GnRH anologlarının jinekolojide kullanımının yaygınlaşması ile disfonksiyonel kanamalarda da klasik tedavi protokollerinin yanında, bazı yeni tedavi yöntemleri ileri sürülmüştür. Bunlara örnek olarak Thomas ve ark. nın çalışmasını örnek olarak gösterebiliriz. Aşırı derecede menorajisi olan hastalara 3 ay süreyle depot goserelin ile birlikte siklik hormon replasman tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalarda tedavi sonrasında kanama süresi kısalmış, kanama miktarı azalmış ve bunun yanında dismenore ve premenstrüel semptom şikayetlerinde de anlamlı azalma görülmüştür. Çalışmacılara göre, tüm bu iyileşme durumu tedaviden sonra da 1 yıldan uzun süre devam etmiştir.

Bununla beraber GnRH analoglarının disfonksiyonel kanamaların tedavisindeki yeri klasik tedavilerden sonra gelmektedir. Bundan başka akut tedavide yeri yoktur. Çünkü gerekli supresyon için 3-4 haftalık süreye ihtiyaç vardır. (14,25)

**Danazol**

Danazol, sentetik bir steroid olup, anti-östrojenik, anti-progestojenik aktiviteye ve hafif androjenik aktiviteye sahiptir. Danazol östrojen ve progesteron reseptörlerini inhibe ederek, endometriumda atrofiye neden olur. Bunun sonucunda da kanama azalır ve bazı hastalarda amenore oluşur. Danazol, kanama miktarını azlatmak açısından, progesteron, NSAID ve OK dan daha etkindir. Fakat yan etkileri daha fazladır. Danazol ile traneksamik asit ve IUS karşılaştıran bir çalışma ise yoktur. Genelde 2 veya 3 ay süreyle önerilen doz günde 200mg dır.

Disfonksiyonel kanamaların tedavisinde Danazol ilk olarak 1979 yılında kullanılmıştır. Başlıca yan etkileri, androjenik etki ve kilo artışıdır. Danazol kullanımı, tedaviye cevap vermeyen hastalarda veya cerrahi uygulama öncesinde kısa süre kullanılabilir bir alternatiftir. (11, 14,,26)

Plasminojen aktivatörleri

Fibrinoliz

(Pıhtı çözülmesi)

Kanamalı kadınlarda Plasminojen Aktivatörleri artmıştır

Traneksamik asit

plasminojen activatör inhibitorüdür

(ANİIFİBRİNOLİTİK AJAN)

Şekil-8:Antifibrinolitik ajan, Fazla uterin kanamalarda Traneksamik asitin etki mekanizması.

**NON-HORMONAL TEDAVİ**

**Antifibrinolitikler**

Plasminojen aktivatörleri fibrinolise yani pıhtı çözülmesine neden olan enzim grubudur. Fazla kanaması olan kadınlarda endometriumda plasminojen seviyesi yüksek bulunmuştur. (Şekil-8) Bu bulgudan hareketle, plasminojen aktivatör inhibitörleri, yani antifibrinolitik ajanların aşırı uterus kanamalarda kullanılması düşüncesi doğmuştur. Traneksamik asit (trans-4-aminomethylcyclohexanocarboxylic acid) gerçek bir plasminojen aktivatör inhibitörüdür. (27)

Antifibrinolitikler yaklaşık 35 yıldan beri fazla menstrüel kanama tedavisinde kullanılmaktadır. Sınırlı sayıdaki çalışmalarda (11 çalışma), Traneksamik asid, mefenamik asit ve luteal faz noretisteron ile karşılaştırıldığında, kanama miktarlarındaki azalma açısından daha etkin olduğu görülmüştür. Yan etkiler açısından da bir farklılık görülmemiştir. (14, 15,27)

Antifibrinolitikler, İskandinavya ülkelerinde ilk tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. Yaklaşık 30 yıldır kullanılmakta olan İskandinav ülkelerinde tromboembolik hastalık insidensinde bir artış gösterilmemiştir. Belirgin yan etki doza bağımlı olarak görülen gastrointestinal sistem belirtileridir. (27)

**Nonsteroid antienflamatuar droglar**

NSAIDlar endometrial prostaglandinleri (PGE2 ve PGF2a) inhibe ederek menstrüel kanama miktarını azaltırlar. (Şekil-9). Ancak, traneksamik asit ve danazoldan daha az etkilidir. NSAID droglar arasında bir farklılık yoktur. Sınırlı sayıdaki çalışmaların karşılaştırlmasında ise Oral progesteron, IUS ve OK ile karşılaştırmada ise bir farklılık gösterilememiştir. (9, 14, 15,)

Araşidonik asit

Prostaglandinler (PGE2, PGF2)

Thromboksan

Prostasiklin

Siklo-oksigenenaz

*Menorajili kadınlarda artar*

NSAİD inhibe eder

Progesteron Araşidonik asiti artırır

*Şekil-9:Disfonksiyonel kanamalarda NSAİD’ların etki mekanizması.*

**Anemi Tedavisi**

\* Kan nakli nadiren gerekir.

\* Oral demir tedavisi gerekebilir. Hb ve Htc normal olana kadar 3-6 ay süreyle uygulanabilir.

\* Demir depolarını tamamlamak için geçici süre amenore oluşturmak amacıyla Danazol ile geçici menopoz yaratılabilir. (8)

**Dİsfonksİyonel kanamalarda cerrahİ tedavİ**

Full küretaj kanamayı kontrol edebilen en hızlı ve efektif yöntem olmasına karşılık, kalıcı bir tedavi olmayıp disfonksiyıonel kanamaların tekrarına etkili değildir. Bu nedenle küretaj akut kanamaların durdurulması ve tanı amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Menoraji nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık olarak %60ı 5 yıl içinde histerektomi olmaktadır. Histerektomi kesin tedavi yöntemi olmakla birlikte mortalite ve morbidite nedeniyle alternatif yöntemler arayışı devam etmektedir. Bu yöntemler arasında en popüler olanı endometrial ablasyondur. Histerektomi ve endometrial ablasyon arasında farklılığı göstermek amacıyla pek çok karşılaştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ortaya çıkan sonuç her iki yöntemin de hem tedavi etkinliği ve hemde hasta memnuniyeti açısından aynı oranda başarılı olduğu yönündedir. Endometrial ablasyon ile histerektomi gereken hastalarda %76 oranında azalma olduğu fakat buna karşılık andometrial ablasyon olan hastalarda , sonraki yıllarda operasyon olasılığının arttığı gösterilmiştir. (28,29,30)

Endometrial rezeksiyon, medikal tedaviden daha iyi sonuç vermektedir. Buna karşılık IUS uygulanan hastalarda,tedavi sonuçlarında hastanın memnuniyeti ve yaşam kalitesi açısından bir farklılık görülmemiştir.

Endometriumu harab eden tekniklerle histerektomi karşılaştırıldığında, yaşam kalitesinde bir farklılık olmamakla beraber, histerektominin daha tatminkar sonuçlar verdiği ortaya konmuştur. Buna karşılık histerektomi daha pahalı, operasyon süresi uzun ve komplikasyonları açısından dezavantaja sahip bir yöntemdir.

Histeroskopi, medikal tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda tanı ve tedavi amacıyla uygulanmalıdır.

Endometrial ablasyon, yani endometrial tabakanın kaldırılması son yıllarda popüler tedavi yöntemleri arasına girmiştir. Histeroskopi yardımıyla laser veya elektrokoter uygulanarak endometrium tahrip edilir. Bu yöntemle yaklaşık %90 hastada amenore veya menstrüel kanamalarda önemli ölçüde azalma sağlanabilir. Ancak bazı hastalarda ikinci bir ablasyon veya histerektomi gerekebileceği unutulmamalıdır. (30, 31)

Disfonksiyonel kanamalarda tedavi planı hastanın yaşına göre de bazı farklılıklar gösterir. Aşağıda farklı 3 dönemdeki tedavi yaklaşımı özetlenmiştir. (32, 33, 34)

**Adölosan dönemde:** Hipotalamo-hipofiz aksı immatürdür ve ayrıca psişik faktörler de bu aksı etkiler. Normal foliküler faza karşılık, luteal faz kısadır. Stresli ortam düzeltilmelidir. Genellikle hipotalamo-hipofizer aksı immatür olan bu hastalara aksın matürasyonunu etkilememek düşüncesiyle OC verilmemesi eğilimi vardır. Bu grup hastalarda progestinlerin androjenik etkileri düşünülmelidir. Çünkü bu dönemde akneye eğilim daha fazladır. Genellikle 3-6 siklus sonra hastanın siklusları düzene girer. Fazla ve uzun süren kanamalarda hemoglobin düzeyi 10g/dl. altına inebilir. Hemoglobin düzeyinin 7g/dl. altına inmesi halinde hasta hospitalize edilmelidir. Bu hastaların yarısında 4 yıl içinde rekürrens görülür. 10 yıllık dönemde de reküürrens riski %30 kadardır. Bu kızlarda ilerde infertilite veendometrium kanser riski artmış olduğundan izlenmeleri gerekir. (32)

**Erken reprodüktif dönemde:** Hipotalamo-hipofiz aksı bozuk, iyi östrojenize kadınlarda progesteron kullanımı sırasında spontan ovülasyon olabilir. Bu nedenle böyle kadınlarda gebelik olasılığı hatırlatılmalıdır.

30 yaşın altındaki hastalarda mümkün olduğunca radikal tedaviden kaçınmalıdır. Genç hastalarda disfonksiyonel kanamaların tedavisinde histerektomi endikasyonu yoktur. Çünkü, hemen hemen daima, küretaj tekrarları ve doz artırılarak uygulanan hormonal tedavilerle kanamalar tedavi edilebilir.(9, 14, 16)

**Geç reprodüktif dönemde (35 yaşın üzerinde):** Özellikle menopoza yakın dönemde, **tedaviye başlamadan önce**, endometrial maliniteyi ekarte etmek için **endometrial küretaj** gerekir. Hafif disfonksiyonel kanama episodlarının tedavisinde böyle bir full küretaj dahi genellikle tedavi için yeterlidir. Özellikle adenomatöz hiperplazilerde MPA tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesinde endometrial biyopsi tekrarı gerekebilir. (9, 14)

Polimenore görülen bu grup hastalarda genellikle FSH yüksektir ve foliküler faz kısadır. Bu grup hastalarda anovulatuar siklusa dönüşüm de sıklıkla görülür. Ayrıca bu yaş grubunda myokard infarktüsü riski artmış olduğundan uzun süre OC kullanımından kaçınılmalıdır.

Bu hastalarda 5-10 gün süre ile progestin kullanımı siklik kanamaları oluşturabilir. Ancak endometrial hiperplazi olgularında, 10 günden daha kısa süreli progestin tedavilerinde endometrial hiperplazi tedavi edilemez. Özellikle perimenopozal dönemde proliferatif, kistik hiperplazilerde; 15-20 gün süreyle 10-20mg/gün **MPA** veya 5-10mg/gün **norethindron asetat** kullanımı endometrimu desidualize sekretuar şekle dönüştürür. Atipik hiperplazi olgularında ise 25-30 gün süreyle 40mg/gün **megesterol asetat** kullanımı kanamayı engeller ve endometriumu desidualize sekretuar şekle dönüştürür. Atipik hiperplazili hastalar yakından izlenmelidir. Perimenopozal bu hastalarda histerektomi uygun tedavi şeklidir. Bu yaş grubundaki hastaların %30-40'ında kanama tekrarlayabilir. (8,14,17)

Menopoza yakın hastalarda, tekrarlayan küretajlara (en az 2 kez) veya hormon tedavisine rağmen kanamaların devam etmesi halinde daha aktif yol tercih edilmelidir. Hastanın yaşına, çocuk isteyip, istemediğine göre **histerektomi** uygulanır.

Deneyimlerimize göre, disfonksiyonel kanamalarda hastanın iyi değerlendirilmesi ve uygun etkin tedavi seçilmesi ile hastaların tamamına yakını medikal tedaviye yanıt verirler ve cerrahi tedaviye gereksinim %5’den azdır.

**LİTERATÜR**

1. Bunkheila AK,Powell MC.: Menorrhagia and dysfunctional uterine bleeding. Current Obstetrics & Gynaecology 12: 328, 2002.
2. Tao S, Symonds I.; Menstrual disturbance. Current Obstetrics & Gynaecology, 14, 216–219, 2004
3. [Duckitt K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Duckitt+K%22%5BAuthor%5D), [McCully K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22McCully+K%22%5BAuthor%5D).: Menorrhagia. Clin Evid. Dec;2324, 2005.
4. Şahmay S.: Disfonksiyonel kanamalar. Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite. Meta Basım, İstanbul, s.85, 1995.
5. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, :FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive ageInternational Journal of Gynecology and Obstetrics 2011, 113:3–13
6. Atasü T, Şahmay S.: Jinekoloji (Kadın Hastalıkları), yenilenmiş ve genişletilmiş 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2001.
7. Deroo BJ, Korach KS.: Estrogen receptors and human disease. The Journal of Clinical Investigation 116:3, 2006
8. Şahmay S. Menstrüel siklus ve Disfonksiyonel kanamalar. Esin ofset, 2007.
9. Tsaı MC, Goldsteın SR.: Office Diagnosis and Management of Abnormal Uterine

 Bleeding. Clinical Obstetrics and Gynecology. 55:635–650, 2012

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women Practice Bulletin Obstetrıcs & Gynecology. 120:197, 2012
2. Şahmay S.:Üreme Hormonları. Üreme Endokrinolojisi Teknikleri ve Cerrahisi (Ed:Bülent Gülekli) Üreme Tıbbı Derneği Yayını, 2011, s.65, 2011
3. Chakraborty S, Khurana N, Sharma JB, Chaturvedi KU.: Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding. Arch Gynecol Obstet 272: 17, 2005
4. Browner-Elhanan, KJ, Epstein, J, Alderman, EM.: Evaluation of Irregular Menses in Perimenarcheal Girls: A Pilot Study. J Pediatr Adolesc Gynecol, 16:365, 2003
5. Pinkerton JV.:Pharmacological therapy for abnormal uterine bleeding. Menopause,2011, 18: 453-461
6. Bongers MY; Mol BWJ, Brölmann HAM.: Current treatment of dysfunctional uterine bleeding. Maturitas 47:159, 2004.
7. [Stefanick ML](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Stefanick+ML%22%5BAuthor%5D).: Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. Am J Med. 118(12 Suppl 2):64, 2005.
8. Hickey M, Higham JM, Fraser I.: Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation (Review). The Cochrane Library, 2012, Issue 10
9. Apgar BS, Greenberg G.: Using progestins in clinical practice.

Am Fam Physician. 15;62:1839, 2000.

1. [Sitruk-Ware R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sitruk%2DWare+R%22%5BAuthor%5D).: New progestagens for contraceptive use. Hum Reprod Update., 12(2):169, 2006
2. Şahmay S.:Jinekolojide kullanılan Östrojen ve Progestinler. Türkiye Klinikleri 5;1, 2012 (Özel Sayı; Editör:Sezai Şahmay)
3. Lethaby A, Cooke I, Rees MC.: Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding (Review). The Cochrane Library. 2010, Issue 11
4. Şahmay S.:How to manage irregular bleeding or spotting after LNG-IUS insertion.

Gynaecology Forum, 16;14, 2011

1. [Varma R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Varma+R%22%5BAuthor%5D), [Sinha D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sinha+D%22%5BAuthor%5D), [Gupta JK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Gupta+JK%22%5BAuthor%5D).: Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)--a systematic enquiry and overview. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 125:9, 2006
2. French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, Robinson A, Proctor T, Summerbell C, Logan S, Helmerhorst F, Guillebaud J. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD001776.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001776.pub2. 2004
3. Şahmay S.:Jinekolojide GnRH analogları. Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite. Meta Basım, İstanbul, s.54, 1995.
4. Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A: Danazol for heavy menstrual bleeding (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Art. No.: CD001017. DOI: 10.1002/14651858.CD001017, 2002.
5. Philipp.CS.:Antifibrinolytics in women with menorrhagia. Thrombosis Research 127 Suppl. 3 (2011) S113–S115
6. Bourdrez P, Bongers MY, Mol BWJ: Treatment of dysfunctional uterine

bleeding: patient preferences for endometrial ablation, a levonorgestrel releasing intrauterine device, or hysterectomy. Fertil Steril, 82;160, 2004.

1. Abbott JA, Gary R:The surgical management of menorrhagia. Human Reproduction Update 8:68, 2002.
2. [Lethaby A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Lethaby+A%22%5BAuthor%5D), [Hickey M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Hickey+M%22%5BAuthor%5D), [Garry R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Garry+R%22%5BAuthor%5D).: Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 19;(4):CD001501. 2005.
3. [Marjoribanks J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Marjoribanks+J%22%5BAuthor%5D), [Lethaby A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Lethaby+A%22%5BAuthor%5D), [Farquhar C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Farquhar+C%22%5BAuthor%5D).: Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 19;(2):CD003855. 2006
4. [Matytsina LA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Matytsina+LA%22%5BAuthor%5D), [Zoloto EV](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Zoloto+EV%22%5BAuthor%5D), [Sinenko LV](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sinenko+LV%22%5BAuthor%5D), [Greydanus DE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Greydanus+DE%22%5BAuthor%5D).: Dysfunctional uterine bleeding in adolescents: concepts of pathophysiology and management. Prim Care. 33:503, 2006.
5. [Deligeoroglou E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Deligeoroglou%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22946701), [Karountzos V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Karountzos%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22946701), [Creatsas G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Creatsas%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22946701). Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. [Gynecol Endocrinol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22946701) 2013 Jan;29(1):74-8.
6. Şahmay S. Pediatrik ve adölosan jinekoloji, H.Kişnişci,E.Gökşin, T.Durukan, K.Üstay, A.Ayhan, T.Gürgan, L.Önderoğlu,editor. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996,pp.823-839.