

# Anormal Uterus Kanamaları

## ABNORMAL UTERINE BLEEDING

Aysun ALTINOK\*, Mete TANIR\*, TankAKSU\*\*

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Araştırma Görevlisi

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi İtadin Hastalıkları ve Doğum A.B.D., öğretim Görevlisi

### GİRİŞ

Kadın doğum polikliniğine gelen her 100 hastadan 60'ı menstrüel problemlerle başvurur (1). Yeni adet görmeye başlayan bir adolesan menstruasyon düzen veya miktarındaki en ufak bir değişiklikte doktora giderken; bir erişkin ancak anemiye neden olacak kadar şiddetli bir kanama halinde doktora gitme ihtiyacı duyabilir. Bu yazıda kadının hormonal olarak aktif olduğu her dönemde karşılaşılabileceğimiz anormal uterus kanamalarının nedenlerini ve tedavi yöntemlerini irdelemeyi amaçladık.

### Normal Menstrüel Siklus:

Normal ovulatuvar siklus, hipotalamik-pituitar-ovarian aksdaki endokrin etkileşimlerin sonucudur. Normal siklus aralığı 21 ile 45 gün arasında değişmektedir.

Menstruasyondan ovulasyona kadar geçen süre proliferate veya folliküler faz olarak adlandırılır ve östrojenin etkisindedir. Folliküler faz ortalama 14 gün sürmesine rağmen 7 ile 22 gün arasında değişebilir (2). Bir önceki menstruasyonla azalmış olan östrojen ve progesteron seviyelerine bağlı olarak hipotalamusdan pulsafil GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) salgınımı başlar. GnRH, FSH (follikül stimüle edici hormon) artırır. FSH, follikül gelişimine etkiyen primer hormondur (3). Ortamda az miktarda bulunan LH (luteinize edici hormon) teka hücrelerinde kolesterolün androjenlere çevrilmesini uyarır. FSH granuloza hücrelerinde bu androjenlerin östrojene çevrilmesini sağlayan aromataz enzimini indükler. Ortamda artan östrojen granuloza hücrelerindeki FSH reseptörlerini arttırarak FSH'nın etkisini amplifiye eder (3, 4).

Foliküler fazda ortamdaki östrojenin etkisiyle en-

GetişTarihfc 09.02.1996

Yazışma Adresi: Dr. Aysun ALTINOK

H.Ü.T.F. Kadın Doğum A.B.D.

06100 Sıhhiye / ANKARA

Tablo 1. Östrojen ve progesteron çekilme ve kırılma kanamaları Tablo 1.

Östrojen Çekilme Kanaması	Dışarıdan verilen östrojenin kesilmesi gibi; otamdaki östrojen düzeyindeki ani düşmeye ikincil kanamalıdır.
Östrojen Kırılma Kanaması	Anovulatuvar sikluslarda olduğu gibi ortamda yüksek düzeyde, dengelenmemiş olarak bulunan östrojenin endometriyumda neden olduğu düzensiz dökülmeler sonucu olan kanamalıdır.
Progesteron Çekilme Kanaması	Korpus luteumun çıkarılmasında olduğu gibi normal olarak östrojenle stimüle olmuş endometriyumda ortamdaki progesteronun düşmesiyle oluşan kanamalıdır.
Progesteron Kırılma Kanaması	Östrojene göre yüksek düzeylerde progesteron vardır. Değişken tarzda ve sürede kanamalar olur. Depo-provera gibi "progesteron only" ora) kontraseptif kullanılarda gözlenir.

\* Dysfunctional uterine bleeding. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 5th ed. Williams&Wilkins. 1994; 531-546.

ometrial epiteliyal ve stromal hücrelerde proliferasyon olur, tübüler-glandüler yapılar oluşur. Endometrium kalınlığı artar.

Ortamda artan östrojenin (>200pg/ml, en az 36 saat süreyle) pozitif feed-back etkisine bağlı olarak GnRH salgınımını artırır. Buna sekonder ani bir LH, daha az miktarda da FSH salgınımı olur. Yaklaşık 36 saat sonra dominant follikül çatlar ve ovulasyon gerçekleşir (3, 4).

Ovulasyonla beraber korpus luteum oluşur ve salgılanan progesteron endometriyumda etkin hormon konumuna geçer. Bu devre luteal veya sekretuar faz olarak adlandırılır. Sekretuar faz, proliferatif faza kıyasla

Tablo 2. Anormal Uterus Kanaması Tipleri\*  
Table 2. Types of Abnormal Uterine Bleeding

Polimenore	İki menstruasyon arasındaki periyodun 21 günden kısa olmasıdır.
Oligomenore	İki menstruasyon arası periyodun 45 günden daha uzun olmasıdır.
Hipermenore	Zamanında ve düzenli aralıklarla olan menstruasyon kanamasının miktarı olarak fazla olmasıdır.
Menoraji	Uzun süreli (>7 gün) fakat düzenli sıklarda
Metroraji	Düzensiz aralıklarla olan uterus kanamalarıdır
Menometroraji	Miktar olarak fazla, uzun süreli, sık ve düzensiz aralıklarla olan uterin kanamalarıdır.

\* Dysfunctional uterine bleeding. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 5<sup>th</sup> ed. Williams&Wilkins. 1994; 531-46.

sabit kalır (14 ± 2 gün). Ovulasyondan 6-8 gün sonra serum progesteron değeri tepe noktasına ulaşır. Östrojen de buna paralel bir artış gösterir. Artan bu iki hormon LH ve FSH düzeylerinde düşmeye neden olur. Progesteronun etkisiyle endometrial bezler sekretuar özellik kazanır, stromal vaskularite artar, endometrium embriyonun implantasyonu açısından uygun hale gelir. Korpus luteum yaklaşık 10 gün kadar fonksiyondadır (4). Ortamdaki progesteron ve östrojenin düşmesiyle beraber endometrial stroma ödematöz bir hal alır, kan damarlarında nekroz gelişir ve fonksiyonel tabaka, basal tabakadan ayrılarak dökülür. Bu sırada ortama salınan prostaglandinler vazokonstriksiyona ve hemostaza yardımcı olur (4-8).

Östrojen ve progesteron arasındaki denge, düzenli menstruasyon kanamalarını sağlar. Bu dengedeki herhangi bir noktada olabilecek bozulma anormal uterus kanamaları ile sonuçlanır. Bunlar östrojen ve progesteron çekilme ve kırılma kanamaları olarak adlandırılır (Tablo 1).

Normal menstruasyon süresi 3 ile 7 gün arasında değişir. Bir menstruasyon siklusunda kaybedilen kan miktarı ortalama 30 ile 40 ml arasındadır. Kanamanın 60 ml'den daha fazla olması anormal kabul edilir(4-9). Ancak bir adet döneminde kaybedilen kan miktarını ölçmede pratik ve objektif bir yöntem olmadığı için bulgular genellikle sübjektif şikayetlere dayanır (Tablo 2 ).

## SİSTEMİK HASTALIKLAR

Anormal uterin kanamalar bazı sistemik hastalıkların ilk belirtisi olabilir. Bu nedenle hastayla ilk karşılaşmada öncelikle bu nedenler elimine edilmeye çalışılmalıdır.

Kanama diatezi, düzensiz ve fazla adet kanamasına yol açan en yaygın sistemik hastalıktır. Menoraji ile başvuran adolesanların %20'sinde altta yatan nedendir (10).

İdiyopatik trombositopenik purpura'da (ITP), hasta doktora menoraji ile başvurabilir. Komple kan sayımında trombosit sayısının düşük olması tanıya ışık tutacaktır (6,10,11 ).

Von Willebrand hastalığı her iki cinsiyette de görülen, otozomal dominant geçiş gösteren bir kanama bozukluğudur. Hastalarda Von Willebrand faktör (VWF), factor VIII ve VVVF-faktör VIII kompleks düzeyleri düşüktür. Protrombin, faktör II, V, VII, XI eksikliklerinde de menometroraji ilk semptom olarak karşımıza çıkabilmektedir. Nadiren akut lösemilerde pıhtılaşma faktörlerinin azalmasıyla benzer bir tablo oluşur (4, 6,10-13).

Kronik karaciğer hastalıklarında östrojenin konjugasyonu, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinin üretimi azalır. Böbrek yetmezliğinde östrojen ve progesteron atılımı yavaşlar. Normal hipotalamo-pitüiter aks bozulur ve anovulatuvar sikluslar oluşur. Bu hastalarda görülen menoraji hormonal tedavi ile genellikle düzelir (6).

İatrojenik sebepler olarak adlandırdığımız ilaç kullanımı dikkatlice soruşturulmalıdır. Heparin, kumadin gibi antikoagulanlar, asetil salisilik asid, dijital preparatları ve steroidler anormal uterin kanamalara neden olabilir. GnRH analogları, danazol, depo medroksiprogesteron asetat kullanımı kırılma kanamalarına neden olabilir (14).

## Organik Sebepler

Anormal uterin kanamanın sebebini araştırırken öncelikle genital sistem dışı nedenler iyi bir fizik muayene, idrar ve gaita tetkiki gibi basit laboratuvar testleri ile elimine edilmelidir. Bu noktadan sonra anormal uterin kanamaya yol açabilecek organik nedenleri şu şekilde sıralayabiliriz:

Servikal nedenler: Servikal polip, servisit veya eversiyon, hatta serviks kanseri ilk bulgu olarak anormal kanama ile doktora gelebilir. Ancak bu genellikle lekelenme tarzında ve postkoital kanama şeklindedir (5, 6).

Uterin nedenler: Submuköz yerleşimli myomlar, endometrial polip, adenomyozis açısından hasta dikkatle incelenmelidir. Pelvik muayenede diffuz olarak büyümüş hassas bir uterusu olan multipar, dismenore tarifleyen bir kadında adenomyozis ilk akla gelen tanılarından olmalıdır (6). Buna karşın yine pelvik muayenede irregüler konturlu büyük bir uterus myoma uteri'yi düşündürmelidir. Ancak tanıya ulaşmak her zaman bu kadar kolay olmamakla beraber; ultrasonogram' bu konuda en büyük yardımcımızdır.

Genelde dengelenmemiş östrojene sekonder olarak gelişen endometrial hiperplazinin ve endometrial karsinomanın tanısında endometrial küretaj tanıya götürücü olacaktır.

### **Disfonksiyonel Uterin Kanamalar:**

Disfonksiyonel uterin kanamalar (DUK) miktar olarak yoğun, uzun süreli, düzensiz, uterusun organik bir lezyonuna veya sistemik bir hastalığa bağlı olmayan kanamalardır (15). Taniya diğer nedenler ekarte edilerek gidilebilir.

Perimenarşial ve perimenapozal kadınlar DUK nedeniyle başvuran hastaların % 70'ini oluşturur (1). Hem ovulatuvar hem de anovulatuvar sikluslar DUK'ya neden olabilmekle beraber; olguların %75'inde anovülasyon olaya eşlik eder (16).

### **Perimenarşial Periyod:**

Adolesanda görülen DUK'nın % 75'i hipotalamo-hipofizo-ovaryen aksın tam olarak olgunlaşmamasına bağlıdır (15). Puberterle beraber; gonodotropin seviyesi yükselir, follikül gelişimi ve östrojen üretimi başlar. Yükselen östrojen düzeyi endometriyum gelişimini uyarır; ancak siklus ortası LH yükselmesini sağlayacak pozitif feed-back mekanizmasını harekete geçiremediğinden, ovulasyon gerçekleşmez (4,15). Hertweck ve ark. bu mekanizmanın gelişmesi için beş yıl uzun bir sürenin gerekebileceğini belirtmişlerdir (15).

Ovulasyon sonrası oluşan, korpus luteumdan salgılanan progesteron; endometrial matriksin stabilizasyonunu sağlar (17). Ancak ovulasyon gerçekleşmediğinden, ortamda artan östrojen endometriyumun kalınlaşp, vasküler, frajil bir doku haline gelmesine neden olur.

Altchek 1991'deki çalışmasında her ikisinde ağrısız olan iki tip anovulatuvar kanama tanımlamıştır. Yaygın olarak görülen; üç-dört aylık amenore periyotlarını takip eden uzun süreli, yoğun kanamalar şeklindedir. Diğer formda ise ortamda yükselen östrojen konsantrasyonuna bağlı frajil hale gelen endometriyum düzensiz ve yüzeysel olarak dökülür. Devamlı lekelenmeler tarzında kanama ile kendini gösterir (17).

### **Perimenapozal Periyod:**

Perimenapozal kadınlarda artan yaşla beraber overlerin FSH ve LH'ya olan hassasiyeti azalır. Yükselen gonadotropinlere rağmen östrojen düzeyi daha düşük seviyede seyredir. Salgılanan östrojen endometriyumda proliferasyona neden olurken gerekli LH yükselmesini sağlayamaz. Endometrium adolesanda olduğu gibi düzensiz bir tarzda dökülür (1,18).

### **Diğer Nedenler:**

Disfonksiyonel uterin kanama ile başvuran, obesitesi ve hirsutismus bulguları olan bir hastada ilk düşünülen tanı polikistik over sendromudur. Genel olarak hastaların, oligomenore ve amenore şikayeti vardır. Bu dönemleri düzensiz, yoğun menstürasyon kanamaları takip eder. Polikistik over hastalarında artan and-

rostendion yağ dokusunda östrona çevrilir. Ortamda artan östrojen ve anovülasyona bağlı progesteron yokluğu kırılma kanamasına neden olur (20).

Stres, ağır diyetler, aşırı yorgunluk, uzun süreli uykusuzluk; hipotalamus üzerinden etkiyerek gonadotropin salınımını bozar. Amenore periyotlarını takip eden düzensiz kanamalar görülür (4,16).

### **Tedavi:**

Anovulatuvar kanamalar çoğunlukla tekrarlayıcı karakter gösterirler. Bu nedenle en önemli nokta doğru teşhistir. Kronik anovülasyonla seyreden, perimenapozal hastalarda yapılacak endometrial biyopsi olası bir endometrial hiperplaziyi veya endometriyum kanserini ekarte etmede yardımcı olacaktır.

Genel olarak anovulatuvar hastaların yeterli östrojen düzeyi mevcuttur. Ancak anovülasyon nedeniyle progesteron düzeyi düşüktür. Bu nedenle hastalar çoğunlukla progesteron tedavisine cevap verirler (4,16,19).

Progesterinler endometriyumda sekreteruar değişiklikleri sağlar, östrojen reseptör sentezini ve endometriyumun östrojene olan hassasiyetini azaltır ve 17-OH steroid dehidrogenaz enzimini indükleyerek, östradiol'un östron'a dönüşümünü artırır (19). On beş gün süreyle Medroksiprogesteron asetat 10 mg/gün veya Noretindron 2.5 mg/gün kullanılabilir. Ancak uzun süreli kanamalarda endometriyum incelik ve progesteron tedavisine cevap vermez. Bu durumda yirmi beş gün 1.25 veya 2.5 mg/gün konjüge östrojen ve son on gün 10 mg/gün Medroksiprogesteron asetat'ın kombine şekilde kullanımı tatmin edici sonuçlar vermektedir. 50 ug östrojen içeren oral kontraseptifler yine aynı amaçla etkin olarak kullanılabilir (3, 5,16).

Uzun süreli kanamaya bağlı anemik hastalarda; demir suplementasyonunun yanında 6-8 haftalık medroksiprogesteron asetat veya noretindron tedavisi önerilmektedir (16).

Akut, şiddetli kanama ile başvuran hastalarda, klinik olarak stabilize edildikten sonra yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptifler (Ovral, Lo-ovral) 4x1 tablet ile başlanır; genellikle 24-48 saatte cevap alınır; üç gün sonra 3x1 tablete düşülür ve yine aynı şekilde 3 gün devam edilir. Yedinci günden itibaren 2x1 tablete düşülür ve iki haftaya tamamlanır (3, 5, 16). Tedaviye üç siklus devam edilir. Oral kontraseptiflerin normal bir uterusda kanamayı %60 oranında azalttığı belirtilmektedir (20).

Tedaviye cevap alınmayan vakalarda koagülasyon durumu yeniden gözden geçirilmelidir. Bir vasopressin analogu olan desmopressin 0.3 ug/kg, 50 ml serum fizyolojik içinde 15-30 dakikada gidecek şekilde uygulanabilir. Gerekirse 12-24 saat arayla tedavi tekrarlanır. Kubrinsky ve ark. desmopressin ile özellikle koagülasyon bozukluğu olan vakalarda etkili sonuçlar aldıklarını belirtmişlerdir (21).

Disfonksiyonel uterin kanama ile başvuran kadınların % 25'inde ovulasyon gerçekleşmektedir (16). Bu hastalarda tedavi planı kanamanın şekline göre çizilir.

Bir grup perimenapozal ve perimenarşial hastada kısa süreli, 15-20 günlük ovulatuvar sikluslar gözlenir. Perimenarşda sebep hipotalamo-hipofizer aksın tam olarak gelişmemesidir. Perimenapozda ise olay, luteal fazın kısıllığından veya överin sensitivitesinin azalmasına bağlı artan FSH'nin neden olduğu kısa foliküler fazdan kaynaklanır. Tedavide; Medroksiprogesteron asetat menstruel siklusun ikinci yarısında 5 ile 10 gün veya ovülasyonu baskılamaya yönelik Noretindron asetat 2.5mg/gün 25 gün süreyle süreyle kullanılabilir (3, 16). Kontrasepsiyon isteyen bir genç kızda 30mg östrojen içeren oral kontraseptiflerin üç ile altı ay süreyle kullanımı uygun olacaktır. Kronik tedavi gereken durumlarda; mefenamik asit, endometriumda PG 12 , PG E2 ve fibrinolitik aktiviteyi azaltarak primer menoraji ile başvuran adolesanlarda etkin sonuçlar vermiştir (9, 22).

Nadir olmayarak karşılaşılan diğer bir form da siklus ortası kanamalarıdır. Normal olarak siklus ortasında düşen östrojen düzeyleri mikroskopik kanamalara açar. Ancak bu düşüşün belirgin olduğu durumlarda aşırı bir midsiklus kanaması olur. Tanıda bazal vücut ısısı yol göstericidir. Menstruel siklusun 10. ve 20. günleri arasında alınacak 0.625 mg konjüge östrojen veya düşük doz oral kontraseptifler kanamayı ortadan kaldırır (16).

Sonuç olarak, anormal uterus kanamaları bir jinekologun klinikte en sık karşılaştığı problemlerden biridir. Çoğunlukla tekrarlayıcı karakter gösterir. Tedavi planının çizilmesinde hastanın hikaye, muayene ve laboratuvar bulgularının bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Wathen IP, Henderson MC, Witz CA. Abnormal uterine bleeding. *Med Clin of North Am* 1995; 79(2): 329-342.
2. Neinsteln LS. Menstruel problems in adolescents. *Med Clin North Am* 1990; 74:1181-204.
3. Hertweck SP. Dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19(1 ):129-149.
4. Bayer SR, DeCherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA* 1993; 269 (14):1823-8.
5. Dysfunctional uterine bleeding. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 5t* ed. Williams&Wilkins. 1994; 531-546.
6. Kim MH. Dysfunctional uterine bleeding. In: Copeland I\_J, editor. *Textbook of Gynecology*. 15t ed. WB Saunders Comp. 1993;391-7.
7. Van Eijkeren MA, Chriestians GC, Geuze HJ, Haspels AA, Sixma JJ. Effects of mefenamic acid on menstrual hemostasis in essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;May;1419-28.
8. Fraser IS, Shearman RP, McIlvem J, Markham R. Efficacy of mefenamic acid in patient with a complaint of menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 543-51.
9. Jacobowicz DL, Wood C. The use of prostaglandin synthetase inhibitor, mefenamic acid in the treatment of menorrhagia. *Aust J N 2 Obstet Gynecol* 1979;18:135-9.
10. Ciaessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; Feb(1 ): 277-280.
11. Ceyhan N, Bayık M, Durmuşoğlu F, Pekin P. Akut lenfoblastik ve miyeloblastik lösemi kemik iliği nakli olgularında vajinal kanamanın kontrolü. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni* 1994; 3(3):124-5.
12. Gidwani GP. Vaginal bleeding in adolescents. *J Reprod Med* 1984; 29: 29-34.
13. Fraser IS, McCarron G, Markham R et al. Measured menstrual blood loss in women with menorrhagia associated with pelvic disease or coagulation disorder. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 630-9.
14. Stubblefield PG, Vory N. In: Rayurn WF, Zuspan FP, editor. *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology* 3rd ed. Mosby Year Book. 1992; 447-81.
15. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW: Assesment of menstrual blood lossusing a pictorial chart. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97: 734-9.
16. Aksel S. Dysfunctional uterine bleeding. In: Zuspan FP, Quilligan EJ, editors *Current Therapy in Obstetrics and Gynecology*. 4f ed. WB. Saunders Comp.1994,25-28.
17. Altcheck A. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. *Female Patient* 1991; 16: 53-68.
18. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal charecteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest*. 1975; 55: 699-706.
19. Kustin J, Rebar RW. Menstruel disorders in adolescent age group. *Primary care* 1987;14:139-51.
20. Nelson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 713-9.
21. Kubrinsky NL, Tulloch H. Treatment of refractory trombocytopenic bleeding with desmopressin-8-d-D-arginine vasopressin (desmopressin). *J Pediatr* 1988;112: 993-1002.
22. Anderson ABM, Haynes PJ, Guillebaund J, Turnbull AC. Reduction of menstrual blood loss by prostaglandin synthetase inhibitors. *Lancet* 1976; 1: 774-6.