

# Disfonksiyonel Kanamalar

## Dysfunctional Uterine Bleeding

Sezai ŞAHMAY<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Reproduktif Endokrinoloji BD,  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Sezai ŞAHMAY  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Reproduktif Endokrinoloji BD,  
İstanbul, TÜRKİYE  
sahmay@yahoo.com

**ÖZET** Organik bir nedene bağlı olmayan, normal dışı uterus kanamalarına disfonksiyonel kanama adı verilir. Jinekolojide en sık görülen ana şikayetlerin başında gelir. Normal menstrüel kanama sınırlarını aşan anormal kanamaların %70 kadarı, adölesan ve perimenopozal yıllarda görülür. Terminolojide fikir birliği yoktur. Son olarak, 2011 yılında, FİGO tarafından PALM-COEIN isimli yeni bir sınıflama sistemi tanımlanmıştır. Anormal kanama şikayeti ile başvuran kadınlarda, ilk olarak, kan sayımı ve gebelik testi yapılmalıdır. Anormal uterin kanamaların tanısında, hormonal testler, ultrasonografi, endometrial biyopsi ve diagnostik histeroskopi uygulanmaktadır. Anormal kanamaların tedavisinde, etyoloji ve kanamanın şiddeti ile anemi gibi komplikasyonların önlenmesi ve regüler siklusların yeniden oluşturulması ana hedeflerdir. İdiyopatik aşırı kanamalarda ilk tedavi seçeneği medikal tedavi olmalıdır. Medikal tedavi seçenekleri, sırayla en etkili olandan itibaren; Levonorgestrel içeren rahim içi araç, traneksamik asit, oral kontraseptifler, östrojen veya progestinler ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlardır. Son yıllarda, levonorgestrel içeren rahim içi araç uygulamasının cerrahi tedavi kadar etkin olması nedeniyle cerrahi tedaviden kaçınılmaktadır. Olguya uygun seçilmiş, medikal tedavi ile tedavi edilemeyecek disfonksiyonel kanama oranı çok azdır.

**Anahtar Kelimeler:** Metroraji; uterus kanamaları; levonorgestrel

**ABSTRACT** Dysfunctional uterine bleeding (DUB) is diagnosed after ruling out the possible causes of abnormal uterine bleeding. Abnormal uterine bleeding is one of the most common complaints in gynecology practice. More than 70% of all abnormal bleeding is in the adolescent and perimenopausal years. There is no consensus about terminology. Recently the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) has introduced new classification system, PALM-COEIN (polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial, iatrogenic, and not yet classified) in 2011. In a women consulting for AUB, blood count and pregnancy test are recommended as a first-line tests. Diagnostic tools for abnormal uterine bleeding are hormonal tests, ultrasound, endometrial sampling, and diagnostic hysteroscopy. Management of AUB is based on the underlying etiology and the severity of the bleeding and primary goals are prevention of complications, such as anemia and reestablishment of regular menstrual bleeding. In idiopathic AUB (without any organic lesion), the first-line treatment is medical, with efficacy ranked as follows: levonorgestrel IUD, tranexamic acid, oral contraceptives, either estrogens and progestins or NSAIDs. In recent years, the treatment of abnormal uterine bleeding has moved away from surgical procedures, because the levonorgestrel-releasing intrauterine system is effective as surgical treatment.

**Key Words:** Metrorrhagia; uterine hemorrhage; levonorgestrel

Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2013;4(6):45-55

### TERMİNOLOJİ VE İNSİDANS

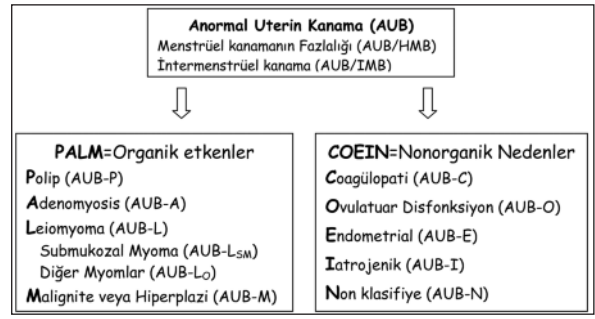
Normal menstrüel kanama sınırlarını aşan kanamalar **patolojik kanama** olarak kabul edilir. Organik bir nedene bağlı olmayan, normal dışı uterus kanamalarına da **disfonksiyonel kanama** adı verilir.

Ancak, disfonksiyonel uterin kanama tanımı için tam bir fikir birliği yoktur. Disfonksiyonel uterin kanama tanımı, farklı ülkelerde farklı anlamlarda kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde, **disfonksiyonel uterin kanama** deyimi, hormonal dengesizlik sonucu oluşan anovulatuvar 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 tanım kullanılmaktadır. Buna göre; pelvik bir lezyon, gebelik komplikasyonu veya sistemik bir hastalık olmaksızın, oluşan fazla uterin kanamadır. Bu fazlalık, süre, miktar veya sıklık açısından olabilir. Bu tanım tüm ovulatuvar ve anovulatuvar kanamaları kapsar. Buna karşılık gerek oral kontraseptif ve gerekse hormon tedavisi sırasında görülen kanamalar, bu tanıma girmez.<sup>1-3</sup>

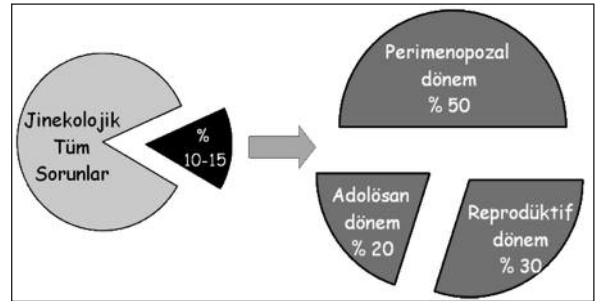
Patolojik uterus kanamaları organik bir nedene bağlı olabileceği gibi, herhangi bir organik nedenden da oluşabilir. Kanama yapan organik etkenlere örnek olarak endometrium poliplerini, submuköz miyomları ve endometrium kanserini örnek olarak gösterebiliriz. Organik bir nedene bağlı olmayan, normal dışı 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.<sup>1-4</sup>

Ancak son yıllarda, 2011 yılında FIGO tarafından yeni bir sınıflama sistemi (PALM-COEIN), tanımlanmıştır (Şekil 1). Buna göre kanama şekli ve etyolojisi birlikte değerlendirilmiştir.<sup>5</sup> Bu sınıflamada hem menoraji hem de disfonksiyonel kanama terminolojileri kullanılmamıştır. Menoraji yerine, menstrüel kanamada fazlalık (HMB), metroraji yerine intermenstrüel 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 sınıflama, henüz yaygın bir kullanım alanı kazanmadığından, biz yazımızda yine disfonksiyonel kanama ve menoraji terimlerini kullanacağız.

Disfonksiyonel kanamalar, jinekolojik şikayetlerin **%10-15'ini** oluşturur. En fazla (%70) reproduktif dönemin başlangıcında (menarş sonrası) ve sonunda (perimenopozal dönem) görülür. %50'si 40 yaşından sonra, %20'si adolesan dönemde görülür (Şekil 2). Geriye kalan, %30 kadarı da reproduktif dönemde görülür. 30-49 yaş arasındaki her 20 kadından biri fazla kanama şikayeti ile doktora başvur-



ŞEKİL 1: FIGO tarafından önerilen yeni bir sınıflama sistemi (PALM-COEIN).



ŞEKİL 2: Disfonksiyonel kanamaların kadın yaşam dönemindeki görülme sıklıkları.

maktadır. Bunların yaklaşık olarak yarısında da patolojik bir neden yoktur, yani disfonksiyonel kanamadır.

Menstrüel anomalilerin %90 kadarı **anovulatuvar disfonksiyonel kanamalar** olup, daha fazla perimenopozal dönemde görülür. Disfonksiyonel kanamaların %10'u oluşturan **ovulatuvar disfonksiyonel kanamalar** ise daha çok 30-45 yaşlarında siktir.<sup>4,5</sup>

## FİZYOPATOLOJİ

Endometrium, muhtemel bir gebelik için her ay yeniden yapılanma gösteren ve gebelik olmadığı takdirde ise adet kanı olarak dökülen özelliindedir. 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.<sup>6-8</sup>

Disfonksiyonel kanamalar genellikle hipotalamo-hipofizer aksdaki serbestleştirici hormonlarla, gonadotropinler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir endokrin sorundur. Bu da ovülasyon bozukluklarına (genellikle anovülasyon) ve sonuçta da **östrojen ve progesteron arasındaki dengenin bozulmasına** yol açar.<sup>8-10</sup>

Normal bir menstrual siklus kanamasınının oluşmasında normal bir sekretuar endometrium yapılanması önemlidir. Östrojen veya progesteron 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/hipotiroidizm de disfonksiyonel kanamalara neden olabilmektedir.<sup>8-12</sup>

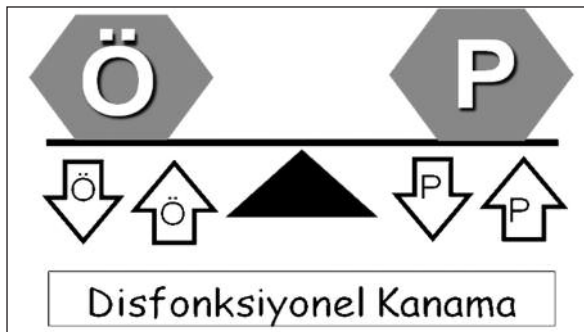
Disfonksiyonel kanamalar ovülasyon faktörüne göre ovulatuar ve anovulatuar olmak üzere 2 grupta toplanır.

#### OVULATUAR DİSFONKSİYONEL KANAMALAR

Disfonksiyonel kanamaların %10'unu oluşturur. Bu hastalarda ovülasyon olmasına rağmen, ovülasyon mekanizmasındaki bozukluklara veya diğer faktörlere bağlı olarak kanama anomalileri görülür. Ovulatuar disfonksiyonel kanamalar, genelde klinik bir soruna neden olmazlar ve tedavi gerektirmezler.<sup>2,8,13</sup>

**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 kısalması sık adet kanamaları (polimenore) oluşur.



ŞEKİL 3: Östrojen ve progesteron arasındaki dengenin bozulması disfonksiyonel kanamalara yol açar.

**c) Ovülasyon 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. Tamda 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 miyometrial 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 reproduktif dönemin başlangıcı ve sonunda siktir. Yaklaşık olarak siklusların %25'i anovulatuardır. Anovulatuar siklus, menarştan sonraki ilk 2-3 yılda ve 40 yaştan sonraki dönemde oldukça siktir. Reproduktif dönemde ise normalde anovulatuar siklus oranı %2-10 arasındadır.<sup>6,9</sup> Yeterli östrojen yapımı olmayan anovulatuar kadınlarda disfonksiyonel kanama görülmez. Anovülasyon aşağıdaki hallerde siktir:<sup>7,11-13</sup>

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

**2. Obezite:** Ekstraovaryal östrojen yapımı fazlalığından dolayı anovülasyon siktir.

**3. Polikistik over hastalığı:** Polikistik over hastalığı ve obezitede ise, östron ve LH'nin 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.

Anovulatuvar siklusa bağlı disfonksiyonel kanamaların nedeni, endometriumun uzun süre **progesteronun supresif etkisi olmaksızın östrojenle uyarılmasıdır**. Bu da endometriumun devamlı proliferasyonuna yol açar. Ovülasyon olmayan kadınlarda, progesteron sekresyonu olmayacağından endometrium proliferasyona devam eder. Bu nedenle anovulatuvar 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.<sup>2,10,13</sup>

#### 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.<sup>1,4,6,10</sup>

Kanama fazlalığı, bir siklus boyunca kaybedilen kan miktarının 80 ml'yi aşması olarak kabul edilmektedir. Ancak pratikte objektif olarak kanama miktarını saptamak kolay olmadığından kanama fazlalığı, genelde ger-

çeği tam olarak yansıtmamakla beraber hastanın ifadesi ile belirlenmektedir.<sup>2,3,10,11</sup>

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 değerlendirebilmek için yeterli olacaktır.

Bir kanamaya disfonksiyonel kanama tanısı koymadan önce, hastanın yaşına ve şikayetlerine göre Tablo 2'deki tanı yöntemleri uygulanır.<sup>5,9,10,13</sup> Disfonksiyonel kanamaların tanısında klinik değerlendirmenin yanında ultrasonografi ve SİS (saline infüzyon sonografi) çok önem taşımaktadır. Şekil 4'te görüldüğü gibi ultrasonografide görülen endometrial kalınlık altında endometrial polip bulunmaktadır. Bu da basit bir SİS ile anlaşılabilir. Ultrasonografi ile birlikte SİS uygulanması tanıda sensitivite ve spesifiteyi artırmaktadır.

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.<sup>2,3,5,6,9</sup> 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.

#### AYIRICI TANI

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

**TABLO 1: Menstrüel siklus bozuklukları.**

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

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

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

ları gibi **organik hastalıklar ekarte edilmelidir**. Disfonksiyonel kanama tanısı koymadan önce, sıklıkla vaginal kanamalara neden olabilen aşağıdaki faktörler düşünülmelidir.<sup>5,10,11,13</sup>

1. Gebelikle ilgili sorunlar: İnkomplet abortus, mis-seed abortus, plasenta ayrılma bölgesinin subinvolyusyonu, plasental polip, trofoblastik hastalıklar, ektopik gebelik,

2. Jinekolojik maligniteler,
3. Submüköz miyom ve endometrial polipler,
4. Kan hastalıkları,
5. Hipotiroidizm,
6. İntrauterin araç varlığı,
7. Genital enfeksiyonlar.

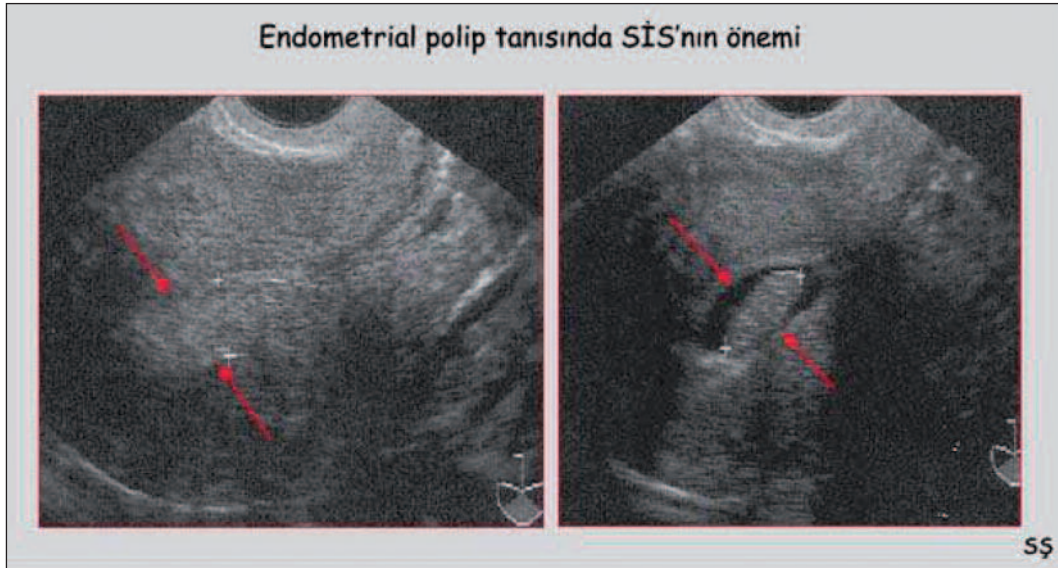
Ayrıncı tanıda doğal olarak hastanın yaş faktörü ön planda düşünülmelidir. Adolesan dönemdeki disfonksiyonel kanamaların %20'sinde etken koagülasyon defektleri iken, reproduktif dönem erişkin bir kadında etken çoğu kez gebelik patolojileridir. Buna karşılık perimenopozal dönemde ise endometrial hiperplazi 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 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 ovuluar olup, olmaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bundan başka, hastanın kilosu, hematokrit düzeyi, kanama süresi gibi faktörler de göz önüne alınarak ilaç seçimi ve tedavi süresi düzenlenir. Obez hastalarda daha yüksek dozda ilaç gerekir.

Disfonksiyonel kanamalar özellikle ovuluar tipte görülen ovuluar kanama, korpus luteum yetmezliği



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

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/aile-hekimligi-ozel-dergisi/1309-694X/>)

gibi nedenlerle oluşan leke şeklinde önemsiz kanamalar genellikle tedavi gerektirmez. Ancak hastayı rahatsız edecek boyutlarda ise tedavi gerekebilir.

Buna karşılık, anovulatuvar 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.<sup>6,8,10</sup>

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.<sup>11,14-16</sup>

**TABLO 3:** Disfonksiyonel kanamalarda medikal ve cerrahi tedavi.

Medikal	Cerrahi
Hormonal	Full küretaj
Progestagenler	Endometrial ablation
Östrojenler	-Histeroskopik
Kombine oral kontraseptifler	-Non-histeroskopik
Östrojen-Progestin tedavisi	Histerektomi
İntrauterin sistem (Mirena)	
Danazol	
GnRH analogları	
Non-hormonal	
Nonsteroid anti-inflamatuarlar	
Antifibrinolitikler (traneksamik asit)	

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

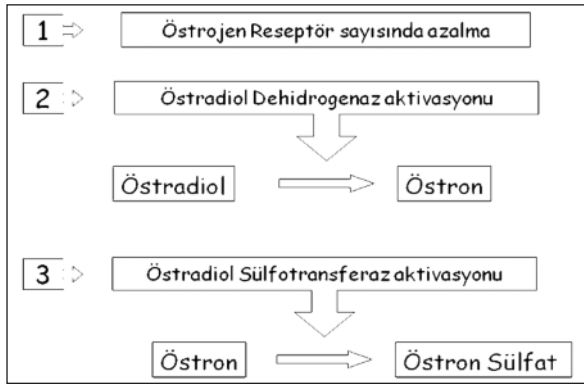
Progesteron deyimi ile sadece overden salgılanan hormon ifade edilmektedir. Buna karşılık, progestin, progestagen ve gestagen deyimleri ile de, progesteron etkisine sahip diğer sentetik steroidler ifade edilmektedir.<sup>17-19</sup>

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.<sup>12,16-18</sup>

Progestinler, 3 farklı mekanizma ile antiöstrojen olarak etkilidir (Şekil 5). Progestinler fazla östrojen etkisinin 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, anovulatuvar kanamaların düzenlenmesinde yararlıdır. Ancak ovulatuvar kanamalarda normal doz ve bu kullanım şekli genellikle yararlıdır. Bu durumda siklusun 5. gününden itibaren 21 gün süreyle 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 kon-



ŞEKİL 5: Progesteron, östrojenler üzerine 3 mekanizma ile etkili olarak, östrojen etkisini azaltıcı rol oynar.

muştur. Ancak siklusun 5. gününden itibaren 21 gün süreyle kullanımın kanama miktarını azaltıcı etkisi gösterilmiştir (Şekil 6).

#### KOMBİNE ÖSTROJEN VE PROGESTİN (ORAL KONTRASEPTİF)

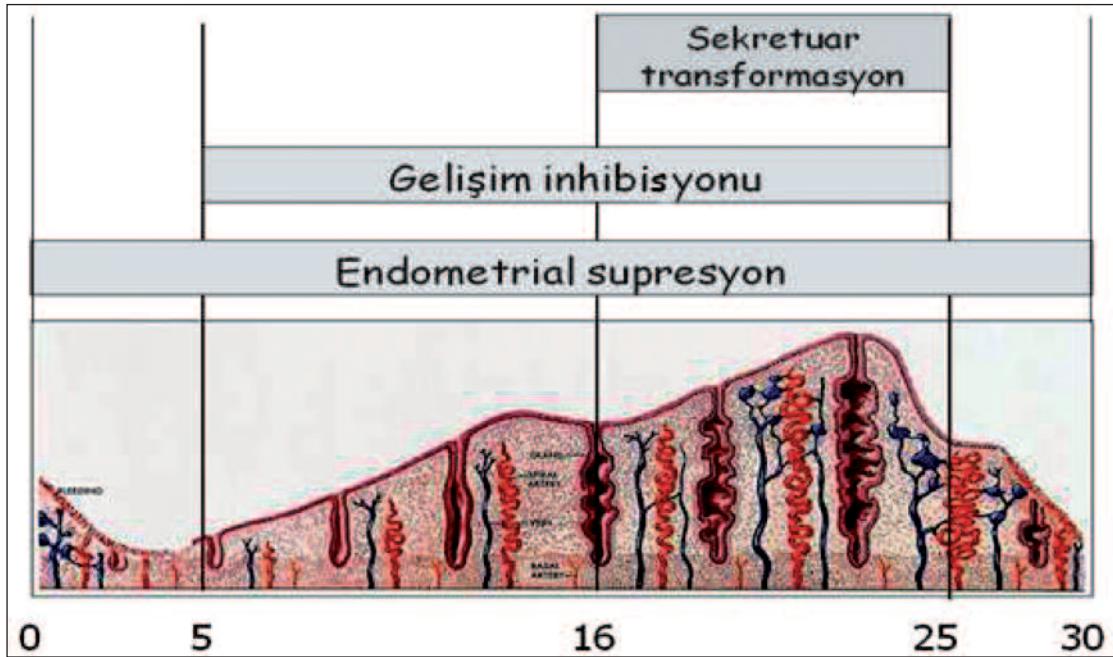
Kombine oral kontraseptifler, menstrüel kanama miktarını azaltıcı etkiye sahiptir. Bu etkilerini ovülasyonu inhibe ederek, inaktif endometriuma neden olurlar. Bunun yanında endometrial prostaglandin azalması ve endometrial fibrinoliz üzerine de etkilidir. Ancak bu etkin tedavinin yaygın olarak kullanılmasını engelleyen önemli bir faktör, özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda

görülen tromboembolik yan etkidir. Tromboemboli açısından 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 E<sub>2</sub> 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.<sup>19,20</sup>

#### İNTRAUTERİN PROGESTİN-İNTRAUTERİN SİSTEM (MİRENA)

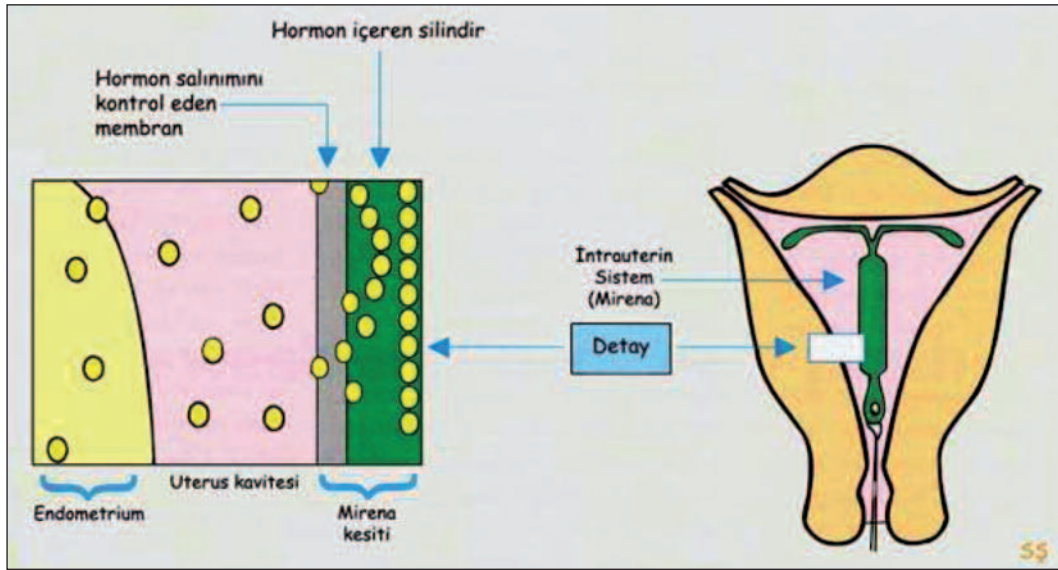
Mirena, 5 yıl süreyle, polydimethylsiloxane yapıdaki rezervuardan, 24 saatte 20 mcg levonorgestrel salgılayan intrauterin kontraseptif bir araçtır (Şekil 7). Aşırı menstrüel kanamaların tedavisinde IUS, 21 günlük progesteron uygulamasından daha efektif bulunmuştur. IUS uygulamalarının, kontraseptif etkisinin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

LNG-IUS'de 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 antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) yararlı olmaktadır.<sup>22</sup> LNG-IUS çok etkin bir tedavi yöntemi olup, cerrahi tedavi alternatifi olarak düşünülmelidir.<sup>23,24</sup>



ŞEKİL 6: Klinikte progestin kullanımı. Progesteron kullanım süresi endometrium üzerine farklı etki gösterir.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/aile-hekimligi-ozel-dergisi/1309-694X/>)



**ŞEKİL 7:** İntrauterin Sistem (İUS), 5 yıl süreyle, polydimethylsiloxane yapıdaki rezervuardan, 24 saatte 20mcg levonorgestrel salgılayan intrauterin kontraseptif bir araçtır. (Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/aile-hekimligi-ozel-dergisi/1309-694X/>)

### GnRH ANALOGLARI (GnRH AGONİSTLERİ)

GnRH analoglarının 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.<sup>14,25</sup>

### 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 azaltmak açısından, progesteron, NSAID ve OK'dan daha etkin-

dir. 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 200 mg'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.<sup>11,14,26</sup>

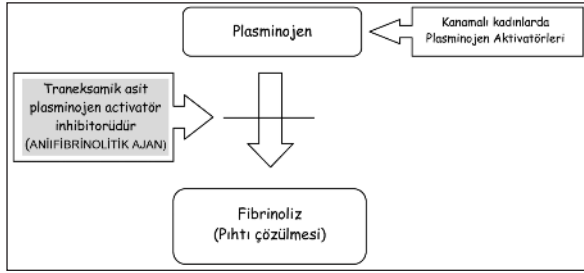
### NON-HORMONAL TEDAVİ

#### Antifibrinolitikler

Plazminojen aktivatörleri fibrinolyze 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.<sup>27</sup>

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





**ŞEKİL 8:** Antifibrinolitik ajan, Fazla uterin kanamalarda Traneksamik asitin etki mekanizması.

Antifibrinolitikler, İskandinavya ülkelerinde ilk tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. Yaklaşık 30 yıldır kullanılmakta olan İskandinav ülkelerinde tromboembolik hastalık insidansında bir artış gösterilmemiştir. Belirgin yan etki doza bağımlı olarak görülen gastrointestinal sistem belirtileridir.<sup>27</sup>

### Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar

NSAİİ'ler endometrial prostaglandinleri (PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2a</sub>) inhibe ederek menstrüel kanama miktarını azaltırlar (Şekil 9). Ancak, traneksamik asit ve danazoldan daha az etkilidir. NSAID drogular arasında bir farklılık yoktur. Sınırlı sayıdaki çalışmaların karşılaştırılmasında ise Oral progesteron, IUS ve OK ile karşılaştırılmasında ise bir farklılık gösterilememiştir.<sup>9,14,15</sup>

### 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.<sup>8</sup>

### DİSFONKSİYONEL KANAMALARDA CERRAHİ TEDAVİ

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

Menoraji nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık olarak %60'ı 5 yıl içinde histerektomi olmaktadır. Histerektomi kesin tedavi yöntemi olmakla birlikte 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.<sup>28-30</sup>

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

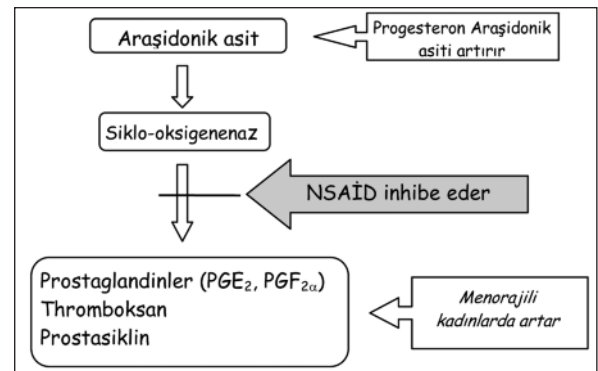
Endometriumu harab eden tekniklerle histerektomi karşılaştırıldığında, yaşam kalitesinde bir farklılık olmamakla beraber, histerektominin daha tatminkar sonuçlar verdiği ortaya konmuştur. Buna karşılık histerektomi daha pahalı, operasyon süresi uzun ve komplikasyonları açısından dezavantaja sahip bir 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.<sup>30,31</sup>

Disfonksiyonel kanamalarda tedavi planı hastanın yaşına göre de bazı farklılıklar gösterir. Aşağıda farklı 3 dönemdeki tedavi yaklaşımı özetlenmiştir.<sup>32-34</sup>

**Adolesan dönemde:** Hipotalamo-hipofiz aksı imatürdür ve ayrıca psişik faktörler de bu aksı etkiler.



**ŞEKİL 9:** Disfonksiyonel kanamalarda NSAİD'ların etki mekanizması.

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 progesterinlerin 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 10 g/dl altına inebilir. Hemoglobin düzeyinin 7 g/dl altına inmesi halinde hasta hospitalize edilmelidir. Bu hastaların yarısında 4 yıl içinde rekürrens görülür. 10 yıllık dönemde de rekürrens riski %30 kadardır. Bu kızlarda ileride infertilite ve endometrium kanser riski artmış olduğundan izlenmeleri gerekir.<sup>32</sup>

**Erken reproduktif dönemde:** Hipotalamo-hipofizer aksı bozuk, iyi östrojenize kadınlarda progesteron kullanımını 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.<sup>9,14,16</sup>

**Geç reproduktif 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.<sup>9,14</sup>

Polimenore görülen bu grup hastalarda genellikle FSH yüksektir ve foliküler faz kısadır. Bu grup hastalarda anovulatuvar 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 progesterin kullanımı siklik kanamaları oluşturabilir. Ancak endometrial hiperplazi olgularında, 10 günden daha kısa süreli progesterin tedavilerinde endometrial hiperplazi tedavi edilemez. Özellikle perimenopozal dönemde proliferatif, kistik hiperplazilerde; 15-20 gün süreyle 10-20 mg/gün **MPA** veya 5-10 mg/gün **norethindron asetat** kullanımı endometrimu desidualize sekretuar şekle dönüştürür. Atipik hiperplazi olgularında ise 25-30 gün süreyle 40 mg/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.<sup>8,14,17</sup>

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'ten azdır.

## KAYNAKLAR

- Bunkeila AK, Powell MC. Menorrhagia and DUB. *Curr Obst & Gynecol* 2002;12:328-33.
- Tao S, Symonds I. Menstrual disturbance. *Curr Obst & Gynecol* 2004;14(3):216-9.
- Duckitt K, McCully K. Menorrhagia. *Clin Evid* 2005;(14):2324-42.
- Şahmay S. Disfonksiyonel kanamalar. *Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite*. İstanbul: Meta Basım; 1995. p.85.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113(1):3-13.
- Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji (Kadın Hastalıkları)*, yenilenmiş ve genişletilmiş 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi; 2001.
- Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006;116(3):561-70.
- Şahmay S. *Menstrüel siklus ve Disfonksiyonel kanamalar*. Esin Ofset; 2007.
- Tsai MC, Goldstein SR. Office diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(3):635-50.
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012;120(1):197-206.
- Şahmay S.: Üreme Hormonları. Üreme Endokrinolojisi Teknikleri ve Cerrahisi (Ed:Bülent Gülekli) Üreme Tıbbı Demeği Yayını; 2011. s. 65.
- Chakraborty S, Khurana N, Sharma JB, Chaturvedi KU. Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272(1):17-22.
- Browner-Elhanan KJ, Epstein J, Alderman EM. Evaluation of irregular menses in perimenarcheal girls: a pilot study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16(6):365-8.
- Pinkerton JV. Pharmacological therapy for abnormal uterine bleeding. *Menopause* 2011;18(4):453-61.

15. Bongers MY, Mol BW, Brölmann HA. Current treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Maturitas* 2004;47(3):159-74.
16. Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:64-73.
17. Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD001895.
18. Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician* 2000;62(8):1839-46, 1849-50.
19. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006;12(2): 169-78.
20. Şahmay S. [Using estrogens and progestins in gynecologic practice]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2012;5(3):1-13.
21. Lethaby A, Cooke I, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD002126.
22. Şahmay S. How to manage irregular bleeding or spotting after LNG-IUS insertion. *Gynaecology Forum* 2011;16(1):14.
23. Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)--a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125(1):9-28.
24. French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3): CD001776.
25. Şahmay S. Jinekolojide GnRH analogları. *Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite*. İstanbul: Meta Basım; 1995. s.54.
26. Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3): CD001017.
27. Philipp CS. Antifibrinolytics in women with menorrhagia. *Thromb Res* 2011;127 Suppl 3: S113-5.
28. Bourdrez P, Bongers MY, Mol BW. Treatment of dysfunctional uterine bleeding: patient preferences for endometrial ablation, a levonorgestrel-releasing intrauterine device, or hysterectomy. *Fertil Steril* 2004;82(1):160-6, quiz 265.
29. Abbott JA, Gary R. The surgical management of menorrhagia. *Hum Reprod Update* 2002;8(1):68-78.
30. Lethaby A, Hickey M, Garry R. Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD001501.
31. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003855.
32. Matytsina LA, Zoloto EV, Sinenko LV, Greydanus DE. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents: concepts of pathophysiology and management. *Prim Care* 2006;33(2):503-15.
33. Deligeoroglou E, Karountzos V, Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(1): 74-8.
34. Şahmay S. Pediatrik ve adolesan jinekoloji. In: Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, et al. eds. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. p.823-39.