

Kadın Doğum'da Önemli Konular
Değerlendirme Kursu **23 Mart 2022 Çarşamba**

HİBRİT

ANORMAL UTERİN KANAMADA PROGESTERON

Prof. Dr. Yaprak Üstün



Sunum Planı

- Tanım
- İnsidans
- Terminoloji
- Etioloji: PALM-COEIN
- Akut ve kronik AUK yönetiminde progesteron
- Sonuçlar

AUK Tanımı

Parametre	Kriter
Sıklık	< 24 gün > 38 gün
Düzen (Değişkenlik)	≥ 20 gün
Süre	> 8 gün
Kan kaybı miktarı (mL) Hastanın ifadesi	> 80 < 5 Ağır, hafif
İntermenstrüel kanama (siklik-asiklik)	Var
Hormon alırken oluşan beklenmedik kanama	Var

AUK İnsidansı

- En sık görülen yoğun menstrüel kanama
- Üreme çağında %10-30 kadını etkiler
- Geç üreme çağında %35-55 kadını etkiler

AUK terminoloji

SIKLIK

Sık menstrüel kanama <24
Seyrek menstrüel kanama
>38
Amenore

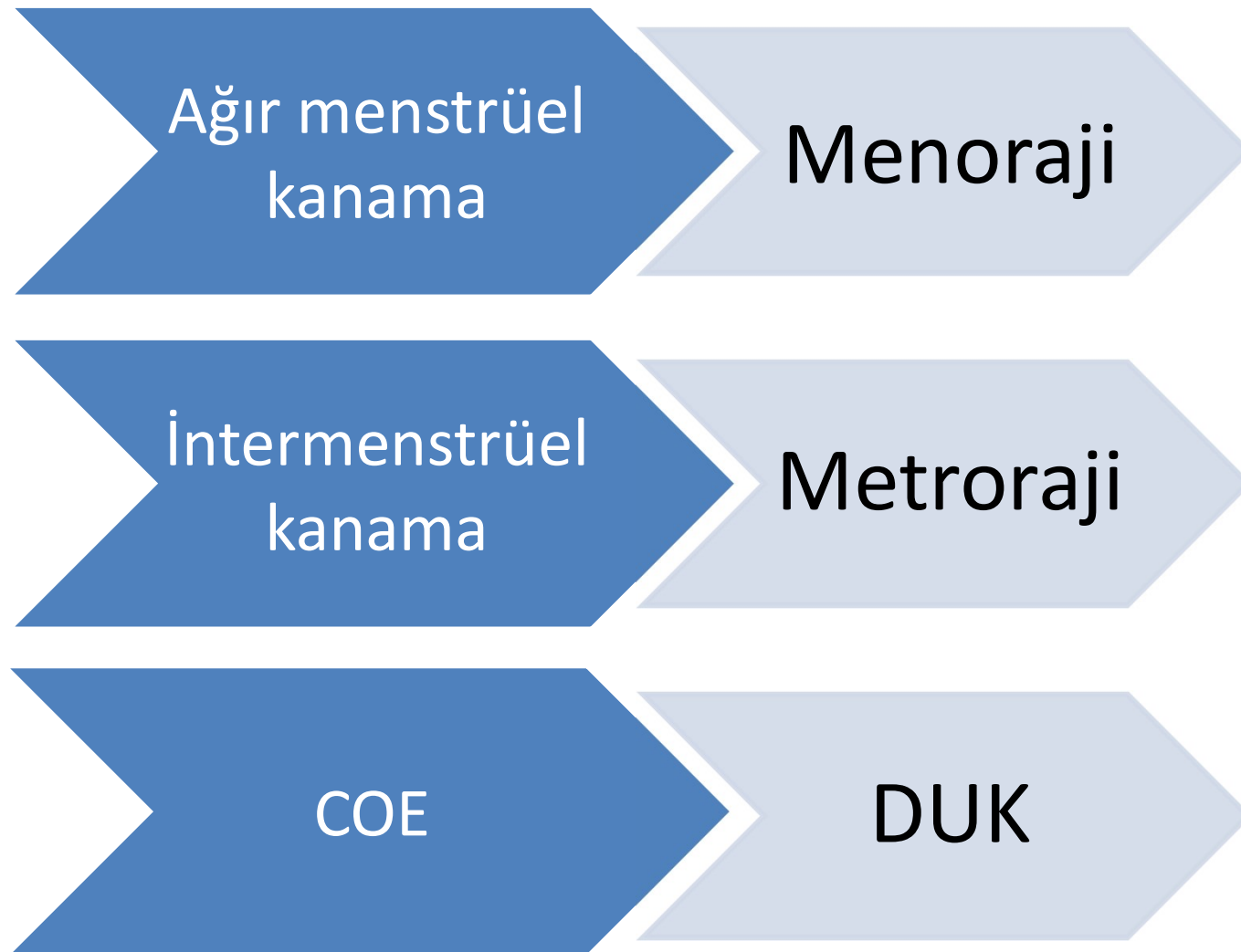
SÜRE

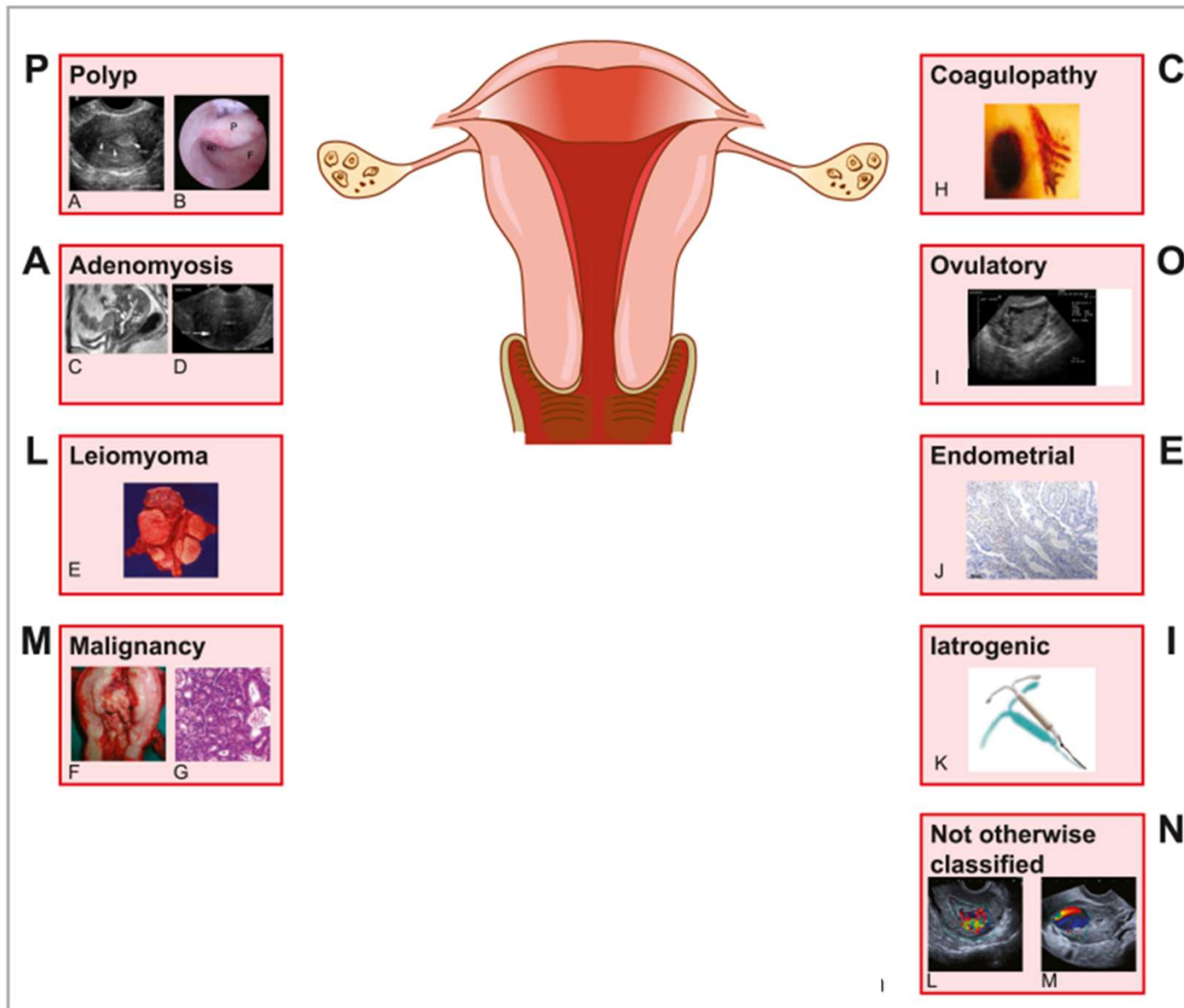
Uzamış menstrüel kanama
Yoğun ve uzamış menstrüel
kanama

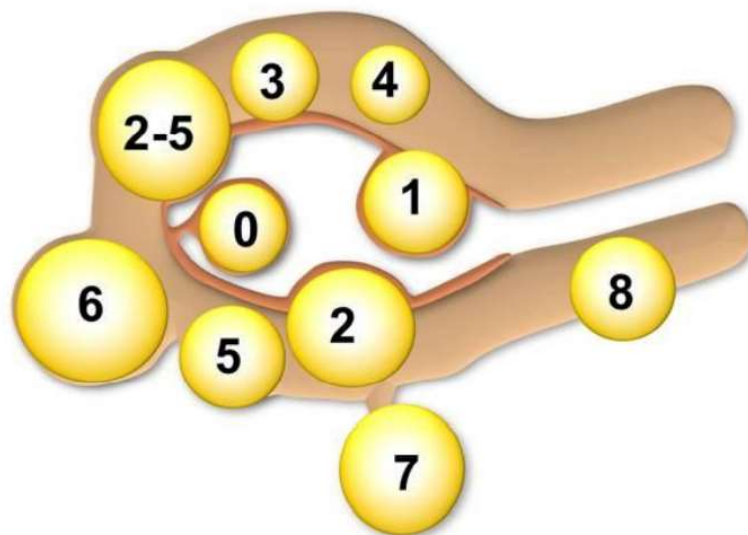
MİKTAR

Yoğun (Ağır) menstrüel k.
Hafif menstrüel kanama

Alkalin hematin metodu
Görsel kanama değerlendirme kartı







SM - Submucous	0	Pedunculated intracavitary
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
O - Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserous ≥50% intramural
	6	Subserous <50% intramural
	7	Subserous pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)

KATEGORİ	DEĞİŞİKLİK
AUK-A	Adenomyozis USG kriterleri belirlendi
AUK-L	Submüköz myomlar için tip 3 eklendi Tip tanımlamaları ve ayrımı yapıldı: Tip 1 ve 0; Tip 2 ve 3; Tip 4 ve 5; Tip 6 ve 7
AUK-C	Koagülasyonu bozan farmakolojik ajanlarla ilişkili AUK, AUK-I'ya alındı
AUK-I	Antikoagülanlar ve ovulasyonu bozacağı düşünülen ilaçlar bu gruba alındı
AUK-O	AUK-I'ya alınan ilaçlarla ilgili ovulatuar boz bu gruptan çıkarıldı
AUK-N	«Not yet classified» yerine «not otherwise classified» olarak değiştirildi İstmosel ve AVM bu gruptadır

The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions

History

Menstrual

- Menarche
- Last menstrual period
- Menses frequency, regularity, duration and volume
- Intermenstrual bleeding and postcoital bleeding

Symptoms of anaemia

Sexual and Reproductive History

- Past pregnancies and mode of delivery
- Future fertility desire
- Subfertility
- Current contraceptive requirement
- Previous STIs
- Smear history

Associated Symptoms

- Pain
- Discharge
- Bowel and bladder symptoms in particular pressure

Systemic

- Weight change
- Coagulopathy history screen (Table 2)
- PCOS, liver, renal, thyroid, pituitary and adrenal disease
- Drug history: anti-platelet, anti-coagulant, tamoxifen, hormones, HRT, dopamine agonists

Family history: VTE, malignancy

Social: impact of symptoms, smoking and occupation

Examination

Basic observations: BP, BMI

Pallor

Signs of systemic disease

- Thyroid disease
- Bruising, petechiae
- Cushing's
- Hyperandrogenism

Palpable pelvic mass

Speculum and bimanual

If indicated: smear, chlamydia screen, endometrial biopsy

Consider PR if appropriate

Investigation

Haemoglobin and consider ferritin

- If indicated: TFTs, gonadotrophins, PRL, HCG, coagulopathy investigations

USS

MRI if required

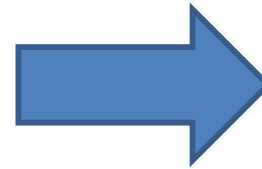
Hysteroscopy if required

Mens boyunca kaybedilen kan miktarını belirlerken sorulacak sorular

	Normal menstrüel kanama
Mens sırasında pedinizi ne sıklıkta değiştirirsiniz?	≥ 3 saat
Mens boyunca toplam kaç ped kullanırsınız?	< 21 ped / siklus
Gece boyunca pedinizi değiştirme ihtiyacı hisseder misiniz?	Nadiren
Mens kanında gördüğünüz pıhtının çapı nedir?	< 1 inch (2.5 cm)
Anemik olduğunuz söylendi mi?	Anemik değil

Yoğun kanamada tarama

- Menarştan beri yoğun kanama
- Aşağıdakilerden en az biri:
 - Postpartum kanama
 - Cerrahi ile yoğun kanama (diş çekimi)
- Aşağıdakilerden en az ikisi:
 - Ayda 1-2 kez morarma
 - Ayda 1-2 kez burun kanaması
 - Sakız çiğnerken kanama
 - Ailede kanama problemi öyküsü



Hematoloji
konsültasyonu

KİMLERE BİYOPSİ YAPILMALI?

AUK

Postmenopozal hasta
> 45 yaşta yoğun, sık, uzamış kanama
< 45 yaş, VKI > 30
< 45 yaş, VKI < 30 +kronik ovulatuvar disx/ endometrium kns riski ↑

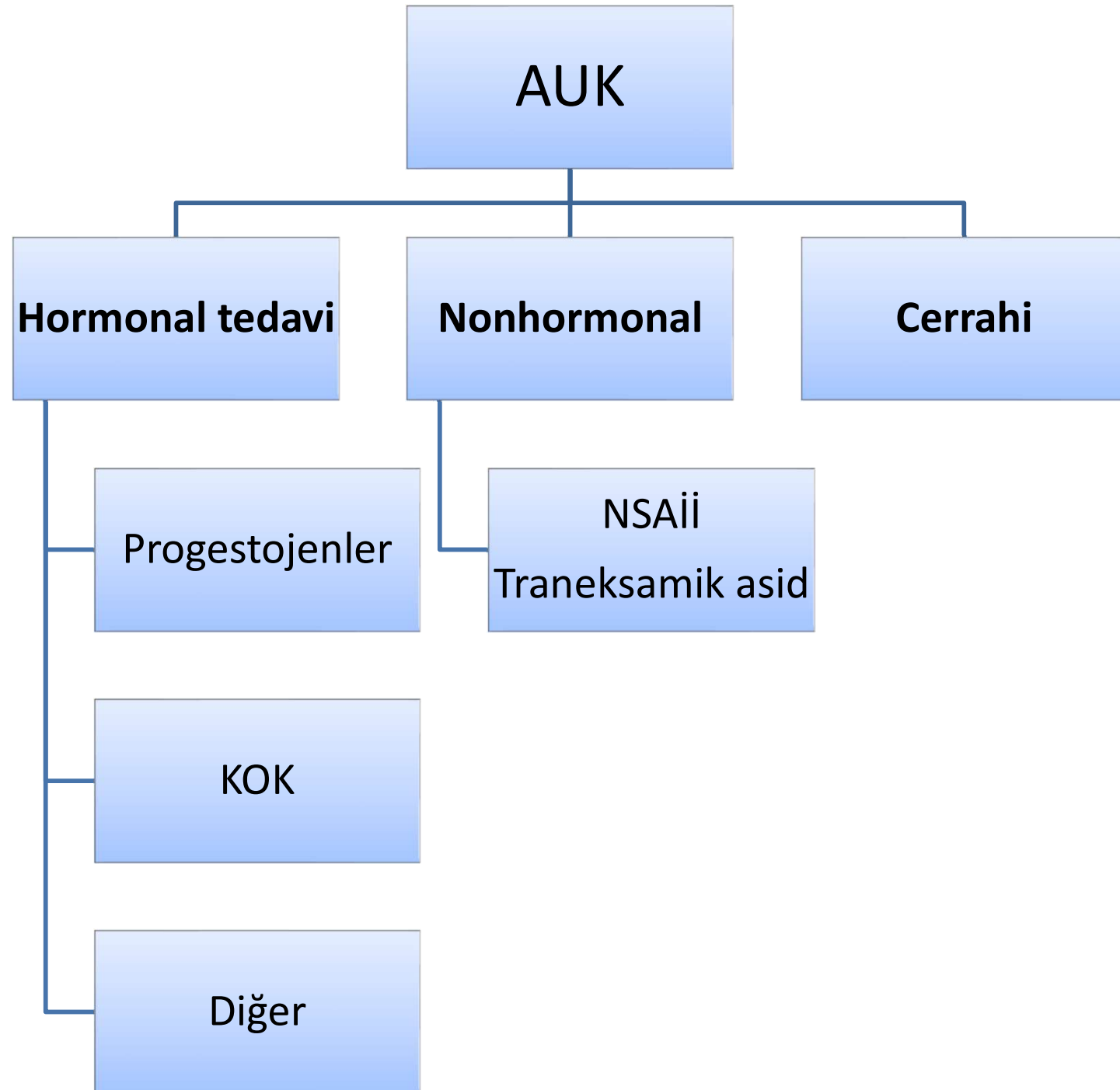
Servikal sitoloji sonucu

AGC
Servikal sitolojide endometrial hücre

Diğer endikasyonlar

Endometrium kanseri için yüksek riskli (Lynch sendromu) hasta taraması
Endometrial patolojisi olan hastaların takibi (End. Hpp)

2011-35 y
2018-45 y



Progestojen

PR'lerini aktive
eden bütün mad.

Doğal PR
agonistleri

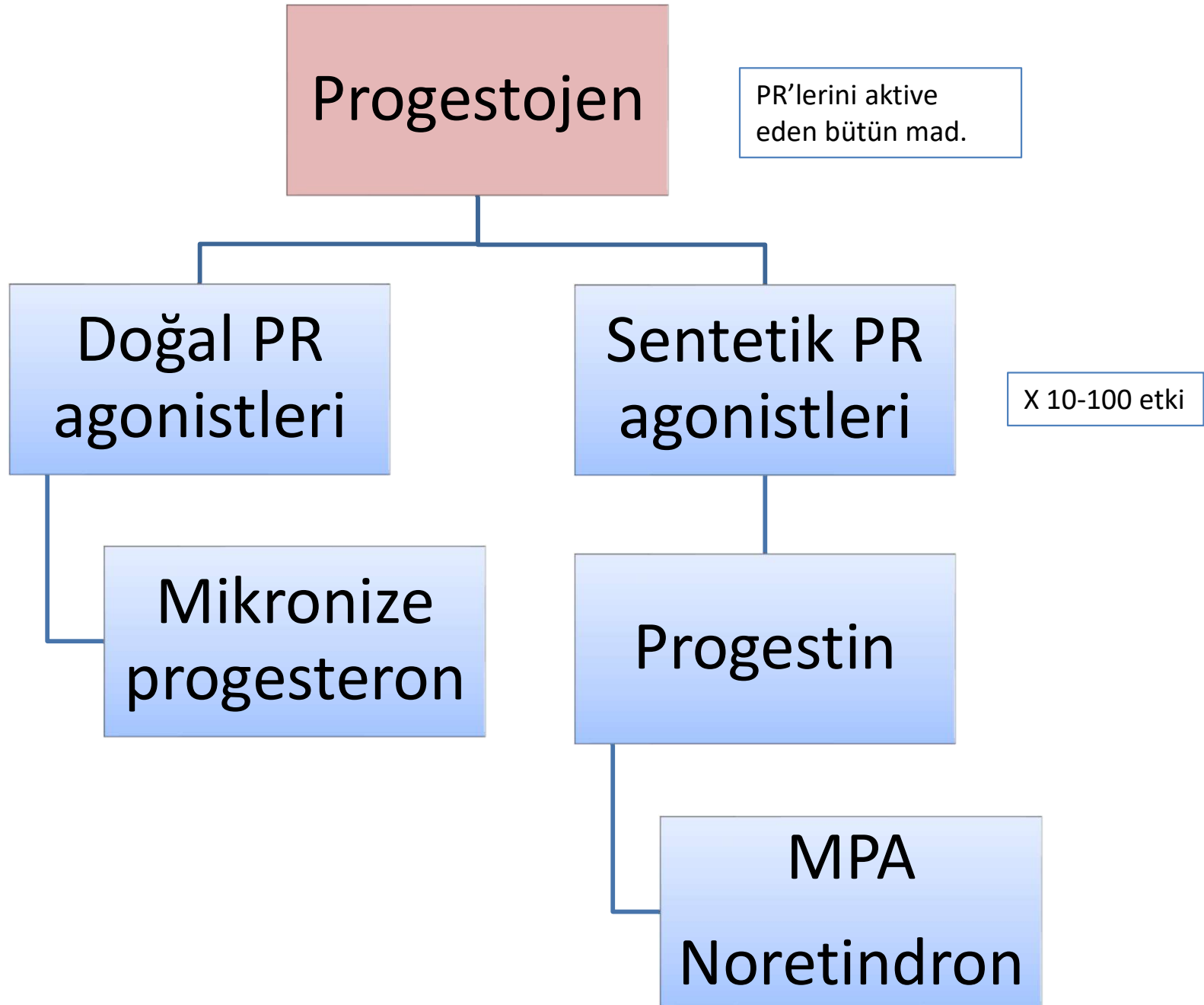
Sentetik PR
agonistleri

X 10-100 etki

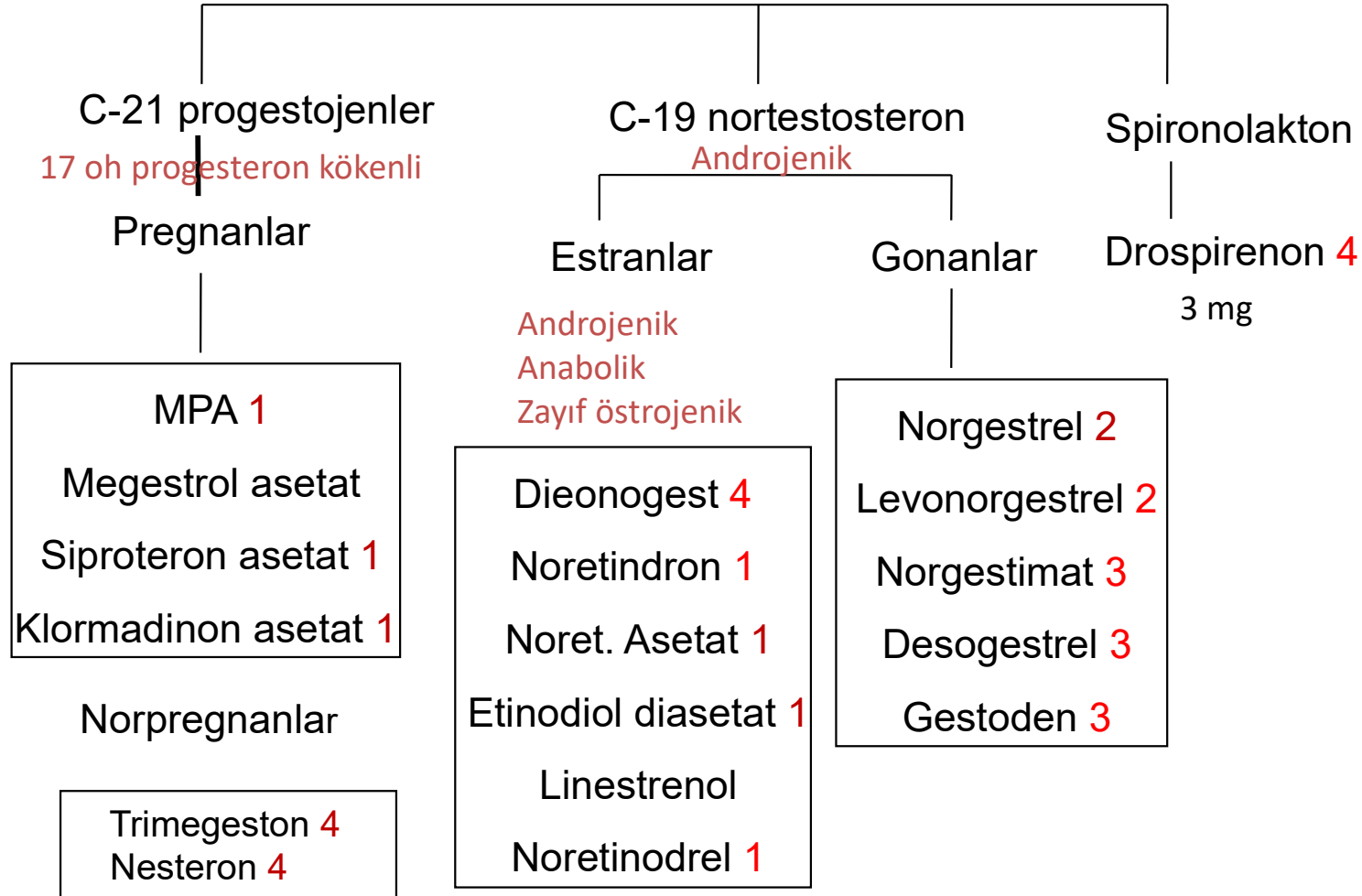
Mikronize
progesteron

Progestin

MPA
Noretindron



Progestinler



Progestin

1.jenerasyon

Estran

Norethindron
Norethynodrel
Norethindron asetat
ethynodial diasetat

Pregnan

MPA
Klormadion asetat
Siproteron asetat

2.jenerasyon

Gonan

Levonorgestrel
Norgestrel

3.jenerasyon

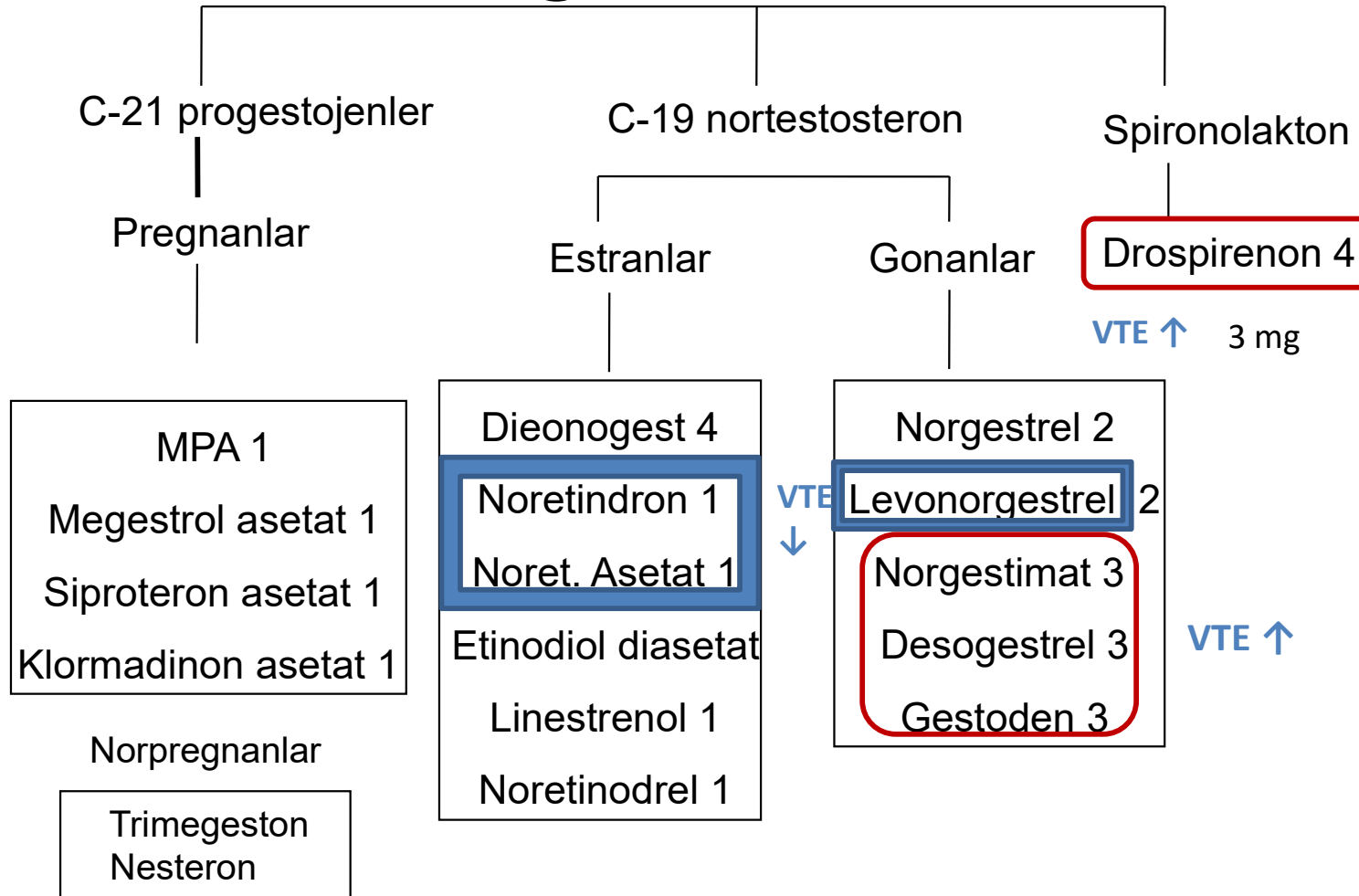
Desogestrel
Gestodene
Norgestimate/
Norelgestromin
Etanogestrel

4.jenerasyon

Nonetile estran:
Drosperinon
Dienogest
Pregnan:
(19-norprogesteron)
Nestoron
Nomegestrol asetat
Trimegeston

	Progestojenik etkinlik	Glukokortikoid etkinlik	Androjenik etkinlik	Anti-androjenik etkinlik	Anti- mineralo- kortikoid etkinlik
Progesteron	+	—	—	+	+
Dienogest	+	—	—	+	—
Drospirenon	+	—	—	+	+
Levonorgestrel	+	—	+	—	—
Gestoden	+	—	+	—	+
MPA	+	+	+	—	—
Norgestimat	+	—	+	—	—
NETA	+	—	+	—	—
Desogestrel	+	—	+	—	—
Siproteron asetat	+	+	—	+	—

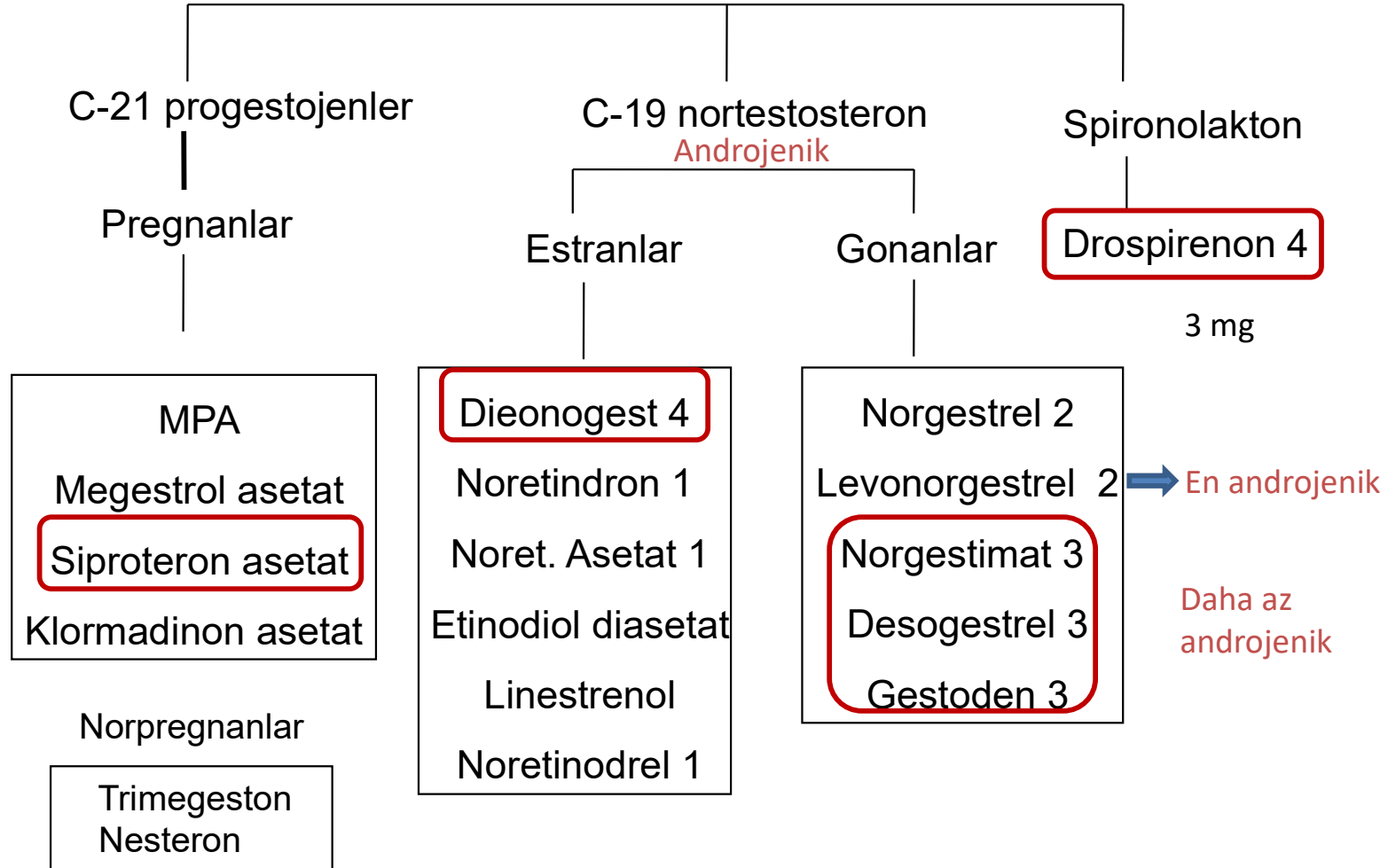
Progestinler



Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study

PROGESTIN	VTE RISK
Noretisteron	0.98 (0.71-1.37)
Levonorgestrel	1.00 (referans)
Norgestimat	1.19 (0.96-1.47)
Desogestrel	1.82 (1.49-2.22)
Gestoden	1.86 (1.59-2.18)
Drospirenon	1.64 (1.27-2.10)
Siproteron	1.88 (1.47-2.42)

Progestinler



Progestojenler	Ovülasyon inhibisyon dozu mg/gün
• Progesteron	300
• Dydrogesteron	30
• MPA	10
• Siproteron asetat	1
• NETA*	0,5
• Levonogestrel	0,05
• Desogestrel	0,06
• Gestoden	0,03
• Norgestimat	0,2
• Dienogest	1
• Drospirenon	2

* Estrojen aktivitesi

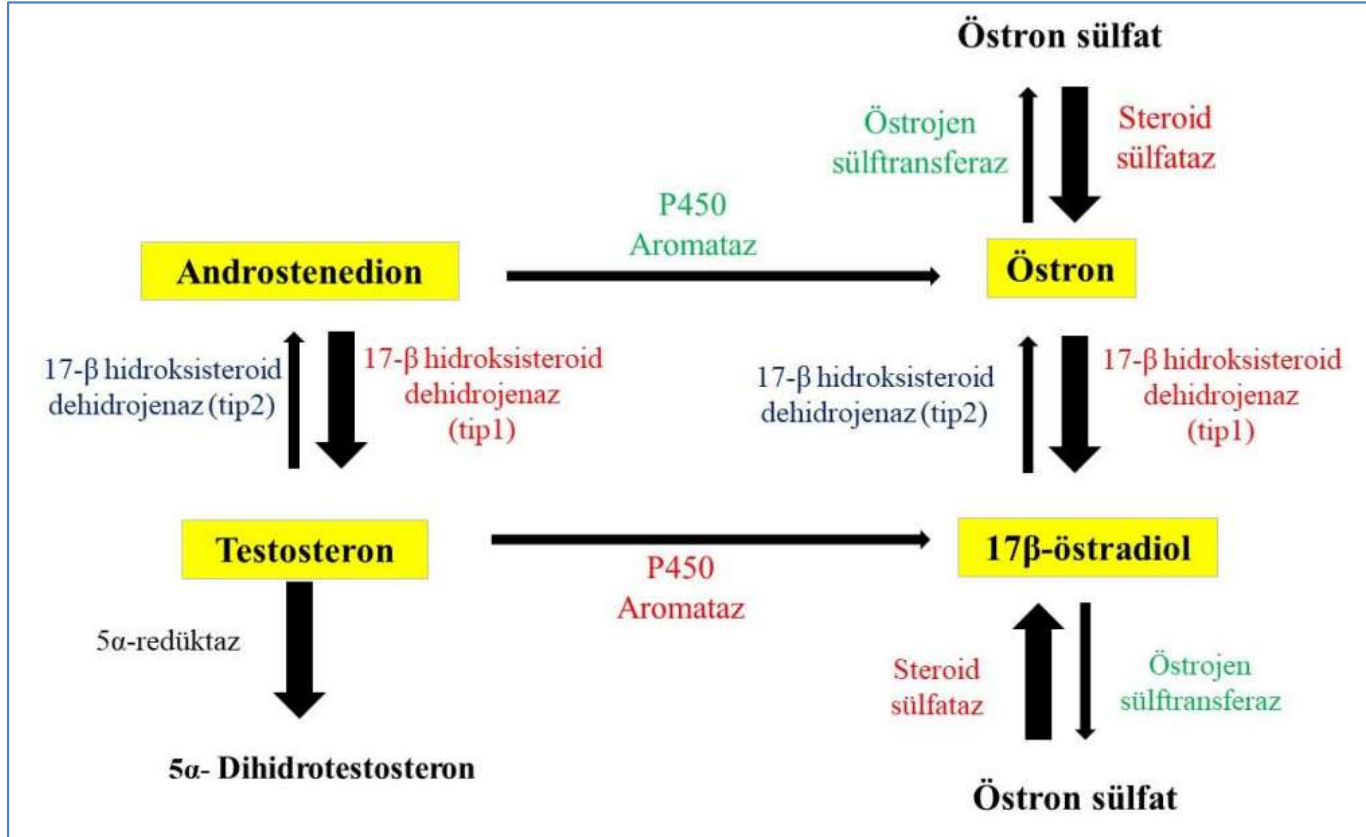
EKİVALAN DOZ

Progesterone	Oral peanut oil tablet	200 mg *
21-Carbon derivatives	Medroxyprogesterone acetate	5.0 mg *
	Megestrol acetate	5.0 mg
	Cyproterone acetate	1.0 mg
	Dydrogesterone	10.0 mg
	Chlormadinone acetate	5–10.0 mg
	Medrogestone	10.0 mg
19-Norpregnanes	Trimegestone	0.0625–0.50 mg
	Promegestone	0.5 mg
	Nomegestrol	5.0 mg
	Nomegestrol acetate	3.75–5.0 mg
	Demegestone	
	Nestorone (nonoral)	0.05–0.1 mg
19-Nortestosterone family		
Ethinylated	Norethindrone *	0.7–1.0 mg *
	Norethindrone acetate *	1.0 mg
	Levonorgestrel	0.075 mg
	Desogestrel	0.15 mg
	Norgestimate	0.09 mg
	Gestodene	0.20 mg
	Norethynodrel *	
	Lynestrenol	
	Ethinodiol diacetate *	
Nonethinylated	Dienogest	2.0 mg
Derived from spironolactone	Drospirenone	2.0 mg

* Estrojen aktivitesi

Etki Mekanizması

- Potent anti-inflamatuar ajan. Endometrial inflam.'u baskılar (Maybin 2016), uzun süre kullanımı menstrüel kanamayı azaltabilir.
- Ekzojen progestojenler proliferatif/hiperplastik endometriumda sekretuar transformasyonu indükler (Gellersen 2007).
- Estrojenle uyarılan onkogenlerin transkripsiyonunun inhib.
- Endometriumda mitozu azaltır
- Subendometrial anjiogenez inhibisyonu



- 17 β OH steroid dehidrojenaz tip 2 ve sulfotransferaz aktivitesini ↑
- E2-E1 sülfat dönüşümü ↑
- Aromatazı baskılar

AKUT KANAMA

İlaç	Önerilen doz		KE	Kaynak
Konjuge ekin östrojen	25 mg iv 2.5 mg oral	4-6 saatte 1, 24 saate kadar Günde 4 kez 21 gün	Meme Ca DVT, PTE KC hastalığı	FDA 2009
KOK	1 monofazik hap 35 mcg EE oral	Günde 3 kez 7 gün	Meme Ca, DVT, PTE, SVO, KC hastalığı, >35 yaş, sigara, DM, kalp hast, HT	Munro, 2006
Progestojenler	Noretindron, 5 mg MPA, 5 mg Didrogesteron, 10 mg Mikr.progesteron, 200-400 mg	Günde 3 kez, 7 gün Günde 4 kez, 7 gün Günde 3 kez, 7 gün Günde 4 kez, 7 gün	Meme Ca KC hastalığı Kalp hastalığı	Munro, 2006
Traneksamik asid	10 mg/kg iv (max 600 mg) 20-25 mg/kg (1.3 g) oral	Günde 3 kez, 5 gün Günde 3 kez, 5 gün	Akut tromboz, öyküsü Renkli görme boz	James, 2011

KRONİK KANAMA

Oral MPA	2.5-10 mg
Noretisteron asetat (NETA)	2.5-5 mg
Megestrol asetat	40-320 mg
Mikronize progesteron	200-400 mg
Didrogesteron	10 mg

Ovulatuar hastada

1 tb/gün
5-26. gün/devamlı

Anovulatuar hastada

10-14 gün
Her 4 haftada

YOĞUN MENSTRÜEL KANAMANIN
ORGANİK (PALM) VE İATROJENİK NEDENLERİ DIŞLANDIĞINDA
PROGESTERON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ



Luteal (7-10 gün) oral progesteron (5 RCT)

Progestogen therapy (luteal phase only) compared to other medical therapy for heavy menstrual bleeding						
Patient or population: women with heavy menstrual bleeding Setting: outpatient Intervention: progestogen therapy, luteal phase only Comparison: other medical therapy						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative ef- fect (95% CI)	Nº of partici- pants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with other medical treat- ment	Risk with progestogen therapy (luteal phase only)				
Menstrual blood loss Assessed with alkaline haematin method	The mean menstrual blood loss ranged from 51 to 97	MD 37.29 higher (17.67 higher to 56.91 higher)	-	145 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Satisfaction	738 per 1000	693 per 1000 (324 to 915)	OR 0.80 (0.17 to 3.80)	52 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{c,d}	
Days of bleeding	The mean number of days of bleeding ranged from 2 to 7 days	MD 1.05 days more (0.69 more to 1.4 more)	-	171 (5 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{b,e}	
Quality of life Physical functioning	The mean quality of life: physical functioning was 14.12	MD 0.43 lower 5.10 lower to 4.24 higher	-	62 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{c,d}	
Total adverse effects	680 per 1000	591 per 1000 (433 to 731)	OR 0.68 (0.36 to 1.28)	197 (5 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{b,c}	

Luteal progesteron: MPA, NET

Diğer tedaviler: Traneksamik asid, danazol veya Prog-RİA

Luteal progesteron
MPA/noretisteron
15-19
7-10 gün

Traneksamik asid
Danazol
Prog salan RiA



Kanama gün süresi uzun

Uzun (3-4 hafta) oral progesteron (4 RCT)

Progestogen therapy long cycle (3 to 4 weeks) compared to other medical therapy for heavy menstrual bleeding						
Patient or population: women with heavy menstrual bleeding Setting: outpatient Intervention: progestogen therapy long cycle (3 to 4 weeks) Comparison: other medical therapy						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with other medical therapy	Risk with progesto- gen long cycle (3 to 4 weeks)				
Menstrual blood loss PBAC after 3 months	The mean bleeding PBAC after 3 months ranged from 92-155	MD 16.88 more (10.93 more to 22.84 more)	-	355 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^a	
Menstrual blood loss PBAC after 6 months	The mean bleeding PBAC after 6 months was 80	MD 21.42 more (14.24 more to 28.6 more)	-	76 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	
Satisfaction	708 per 1000	430 per 1000 (240 to 633)	OR 0.31 (0.13 to 0.71)	95 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	

Uzun progesteron: MPA, NET

Diğer tedaviler: LNG-RİA, traneksamik asid, vajinal halka

Progestojen
MPA/noretisteron
5-26 gün

LNG RİA



Menstrüel kan
kaybı daha yüksek
Spotting daha az

Efficacy of the various hormonal therapies in reducing measured menstrual blood loss (by alkaline hematin method) in women with documented HMB.

	Reduction in menstrual blood loss	Duration of treatment	Comparator	Reference
Combined hormonal preparations				
Ethinylestradiol-containing COC	35%	12 mo	Before and after	Shabaan et al., 2011 [4]
Estradiol valerate- and dienogest-containing COC	60%	7 mo	Before and after	Fraser et al., 2012 [8]
Progestin-only preparations				
Luteal-phase progestin	Inferior to active comparators 22%	6 mo	Tranexamic acid, danazol Before and after	Lethaby, 2008 [10] Kaunitz et al., 2010 [24]
Extended cycle progestin (i.e., NETA 5 mg t.i.d. on cycle days 5-26)	87%	3 mo	Before and after	Irvine et al., 1998 [11]
LNG-IUS	86% – 97%	6–12 mo	Before and after	Andersson and Rybo, 1990 [14] Milsom et al., 1991 [15] Reid & Virtanen-Kari 2005 [35] Shabaan et al., 2011 [4] Kaunitz et al., 2010 [24]

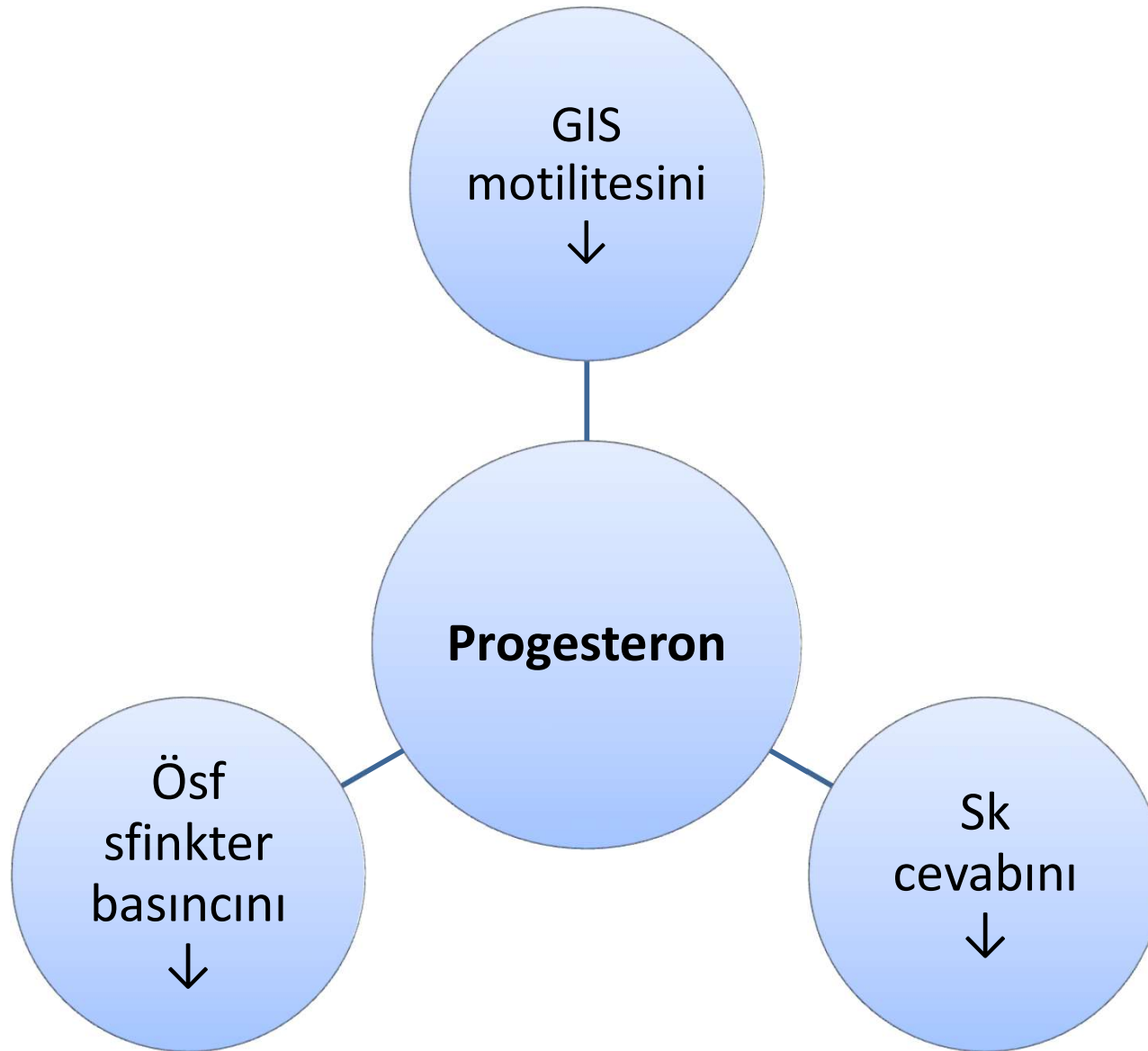
Medical Management of Heavy Menstrual Bleeding: A Comprehensive Review of the Literature

**Johannes Bitzer, MD, PhD,* Oskari Heikinheimo, MD, PhD,† Anita L. Nelson, MD,‡
Joaquin Calaf-Alsina, MD, PhD,§ and Ian S. Fraser, MD, DSc¶**

Yoğun kanamada oral progestin 21 gün verilmeli

Kronik Progestin Kullanımı, Yan Etkiler

- Baş dönmesi, baş ağrısı
- Mood değişimi, depresyon
- Kilo alımı, ödem
- Bulantı, şişkinlik
- Libido kaybı
- Düzensiz kanama
- Lipid profilinde aterojenik etki



- Doğal progesteronların YE'leri progestinlerden az olduğu için klinikte kullanılmak için çeşitli formları geliştirilmiştir:
 - Oral mikronize progesteron
 - Transvajinal yol (Mikronize tablet ya da jel)
 - İM progesteron
 - SC progesteron

Oral mikronize progesteron

- Mikronizasyon:
 - GİS'de yıkılımını ↓, yarı ömrünü ↑
 - Partikül sayısını ↓, çözünürlüğünü ↑
- Oral alım
- Barsaklardan emilim
- **KC'de ilk geçiş metabolizması**
- Böbreklerden atılım

- Im formun sadece %10'u kadar bioyararlanım
- Im'a göre max serum seviyesine daha hızlı ulaşır ve yemeklerle alınınca emilim ↑
- Serum düzeyi 2-4 saatte max
- 6-7 saat yüksek düzeyde kalır

En sık YE halsizlik ve sedasyon
Ruhsal değişiklik yapmaz
HDL'i azaltmaz
Gebelik üzerinde olumsuz etkisi yoktur.

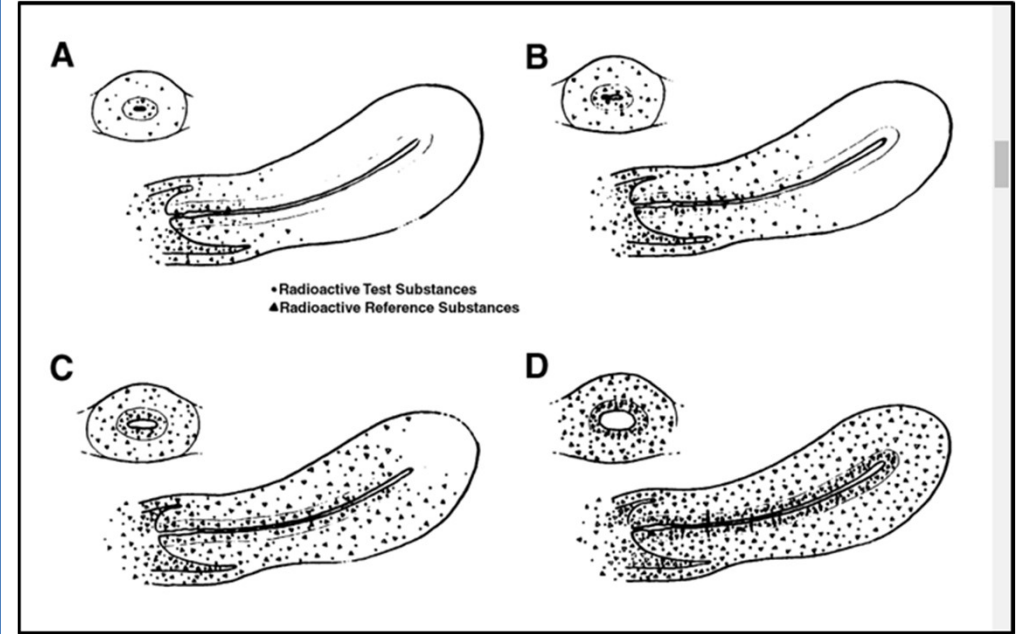
} Sentetikler

Intramüsküler progesteron

- Enjeksiyon yerinde ağrı
- Cilt iritasyonu
- İnflamatuvar rxn
- Nadir abse oluşumu

Vajinal progesteron

- Kullanım kolay, ım forma eşdeğer
- İlk geçiş uterin etki--endometrial doku konsantrasyonları daha ↑
- Sentetik progestinlerde görülen YE'lere neden olmaz.



	Vajinal mikronize prog.	Im
Uterustaki düzey	10 X	X
Serum	Y	7Y

MPA

- Sentetik
- Meme Ca riskini ↑
- Kardiyovasküler hast riskini ↑
- Lipid profilini bozar
- Kanama paternine etki

Mikronize Progesteron

- Ovarian progesterona biyoidentik
- Meme Ca riskinde artış düşük
- Kardiyovasküler sisteme etkisi nötral
- Lipid profiline etki min
- Daha iyi

LNG-IUS

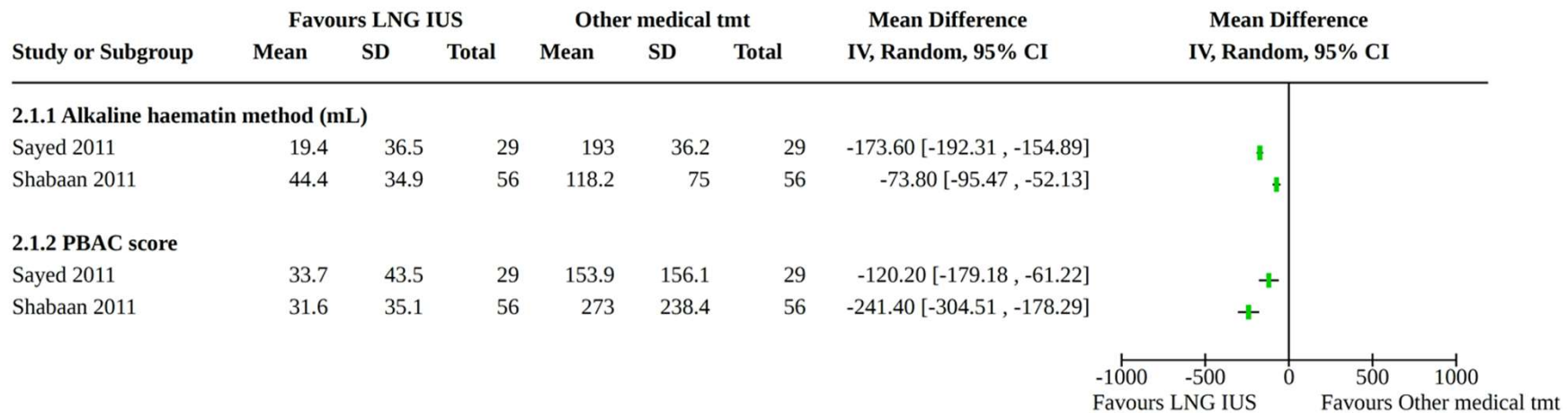
- Mens kanamasını
 - 3 ayda % 86
 - 12 ayda % 97 azaltır
- %20-80 hasta 1 yılda amenoreik olur
- Obez hastada iyi seçenek
- Meme Ca'da KE



Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding (Review)

PROGESTOGEN-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEMS

Analysis 2.1. Comparison 2: LNG-IUS versus any other medical treatment, Outcome 1: Mean menstrual blood loss at end of study

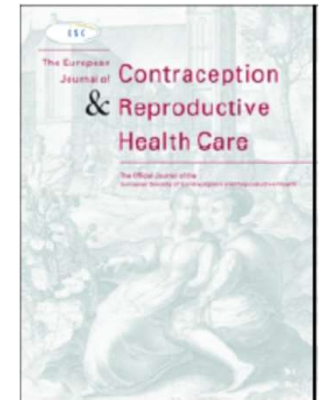


LNG-IUS

Diğer tedaviler: NETA, MPA, OKS, mefenamik asid, traneksamik asid

What is the best drug treatment for premenopausal women with bleeding irregularities using the levonorgestrel-releasing intrauterine system? A systematic review

P. A. H. H. van der Heijden , R. M. G. Tibosch , P. M. A. J. Geomini , S. Veersema , L. M. Bullens , E. J. L. G. Delvaux , B. N. Bui & M. Y. Bongers



Results: Of the 3061 studies identified, eight met our inclusion criteria: six RCTs and two prospective cohort studies. The eight studies enrolled a total of 677 women who were treated with tamoxifen, mifepristone, ulipristal acetate, naproxen, oestradiol, mefenamic acid, tranexamic acid or the progesterone receptor modulator CDB 2914. The results of our analysis indicated that naproxen may be effective for the prophylactic treatment of bleeding immediately (<12 weeks) after LNG-IUS insertion (high level of evidence). Oestradiol may be effective in treating ongoing bleeding irregularities >6 months after insertion (low level of evidence).

Conclusion: Evidence for the medical treatment of (ongoing) bleeding irregularities during use of the LNG-IUS is lacking and more research is needed on the topic.

National guidelines on the treatment of AUB/HMB. Summary of the recommendations concerning in hormonal treatment. All guidelines included promote the use of medical therapy as the first-line treatment strategy.

	Canada	Finland	France	UK/NICE	USA/ACOG**
Type of AUB covered	AUB	HMB	HMB	HMB	AUB-O
Order of efficacy (if recommended)					
COC	<i>'reduce effectively'</i>	<i>'recommended'</i>	3.	2.	2.
Luteal-phase progestin	<i>'not effective'</i>	<i>'not effective'</i>	NA	<i>'not to be used'</i>	3.
Extended-cycle progestin	<i>'reduce effectively'</i>	<i>'recommended'</i>	4.	3.	
DMPA	<i>'reduce effectively'</i>	<i>'not recommended'</i>	NA	3.	
LNG-IUS	<i>'reduce effectively'</i>	<i>'recommended'</i> *	1.	1.	1.
Tranexamic acid	<i>'can be used'</i>	<i>'recommended'</i>	2.	2.	2.
NSAID	<i>'can be used'</i>	<i>'recommended'</i>	5.	2.	3.
Reference	Singh et al., 2013 [36]	www.kaypahoito.fi [37]	Marret et al., 2010 [38]	www.nice.org.uk [39]	ACOG Practice bulletin, 2013 [40]

* LNG-IUS should be tried before the surgical treatment of HMB is undertaken.

SONUÇ

- Kronik AUK (HMB)'da
 - İlk tercih medikal tedavi
 - LNG-IUS
 - en etkili medikal tedavidir
 - Menstrüel kan kaybı %70-95
 - Oral progesteron
 - Devamlı kullanımda menstrüel kan kaybı %87

AUK ?

Kronik stres sorgula

T3, T4, TSH

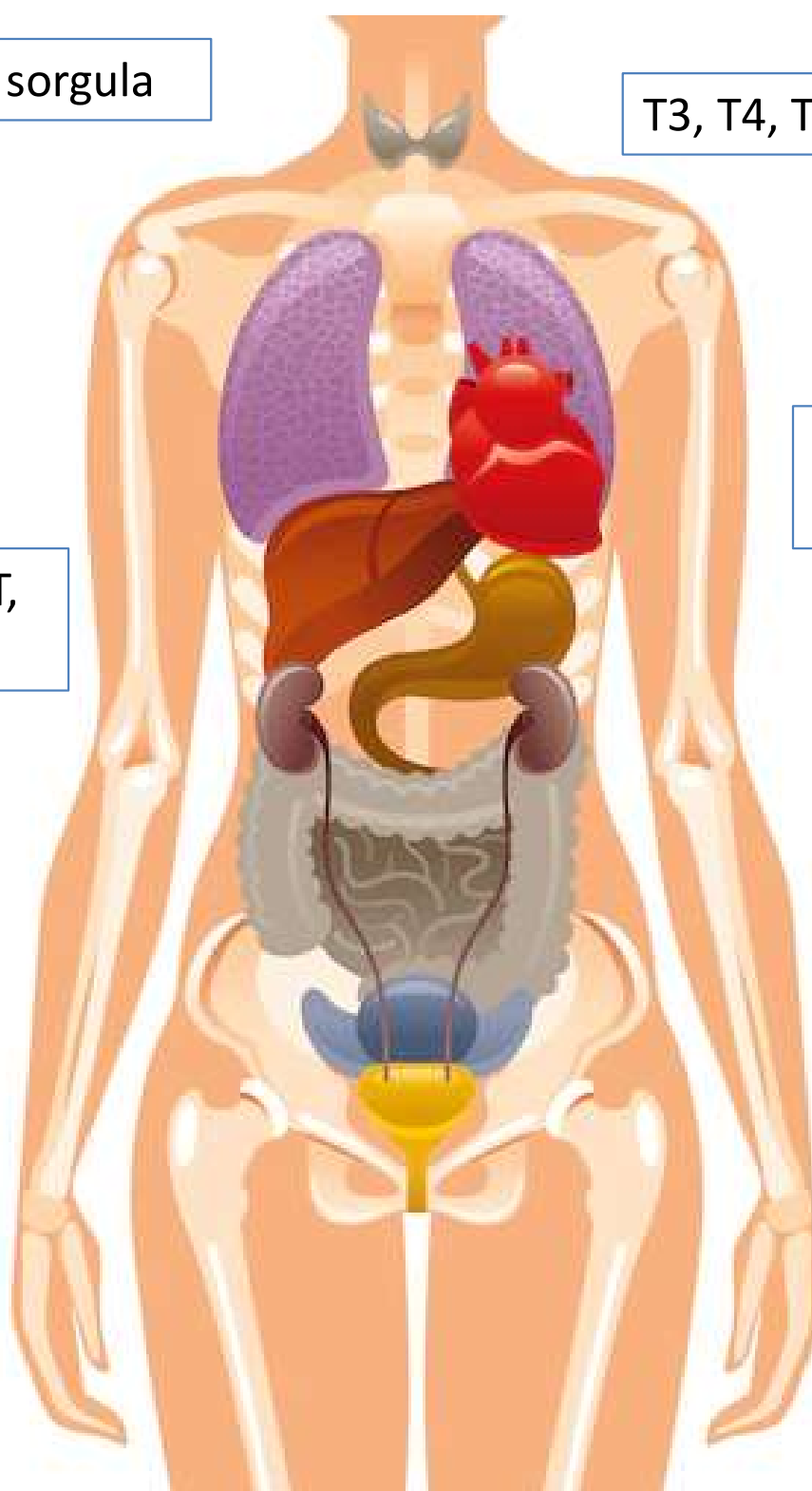
AST, ALT, ALP, GGT,
homosistein

İnsülin direnci
(VKİ>30 kg/m²)

Çinko, bakır
Tam kan sayımı,
ferritin, aPTT, PTZ

Barsak alışkanlıklarını
sorgula

D21
progesteron



Psikolojik destek

Tiroid hormon replasmanı

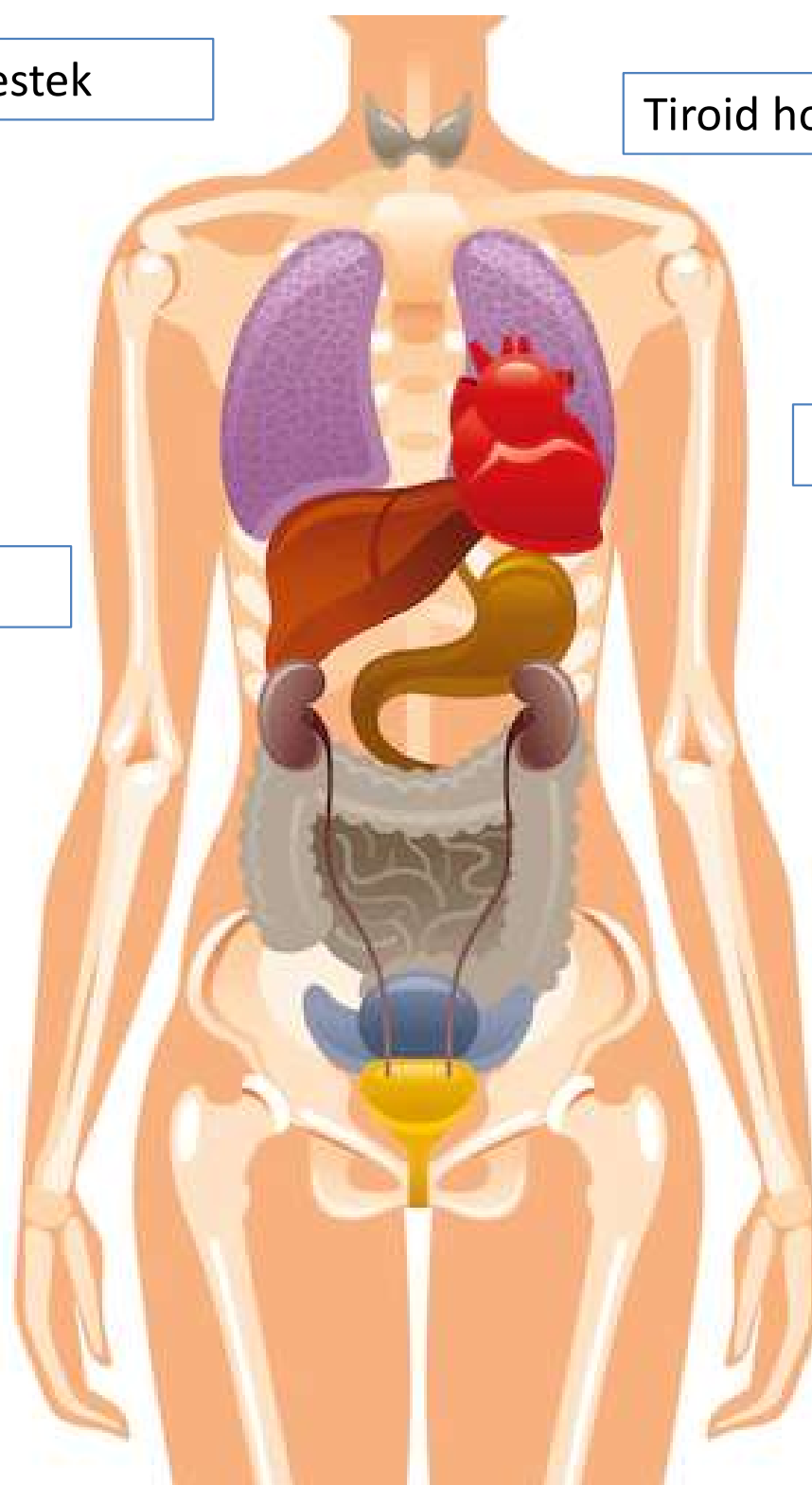
Bioidentik hormon replasmanı

DIM

İnositol

Çinko, bakır, demir
desteđi

Ca-D-glukoronat





XIII TÜRK ALMAN JINEKOLOJİ KONGRESİ

WWW.TAJEV2021.ORG

28 Mayıs - 1 Haziran 2022
Titanic Mardan Palace, Antalya



TEŞEKKÜRLER

