

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

LAPAROTOMİK MİYOMEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA PERİOPERATİF VE
POSTOPERATİF DÖNEMDE TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMININ KANAMA
MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşe Sena KÜÇÜKKAYIKCI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2022

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

LAPAROTOMİK MİYOMEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA PERİOPERATİF
VE POSTOPERATİF DÖNEMDE TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMININ
KANAMA MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşe Sena KÜÇÜKKAYIKCI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim ESİNLER

ANKARA
2022

ETİK KURUL ONAY SAYFASI

'Laparotomik Miyomektomi Yapılan Hastalarda Perioperatif ve Postoperatif Dönemde Transamin Kullanımının Kanama Miktarı Üzerine Etkisi' başlıklı proje önerisi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 05.07.2022 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve 2022/12-81 karar numarası ile etik onayı almıştır.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, ihtisasım boyunca anlayışını ve nezaketini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Esinler'e,

Gerek pratik gerek teorik olarak eğitimime katkı sağlayan, yetişmemde büyük emekleri olan başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serdar Günalp olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlık hayatım boyunca doğumhane, ameliyathane, poliklinik, servisler, perinatoloji, jinekolojik onkoloji ve tüp bebek birimlerinde birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Her zaman arkamda olan, en büyük destekçim, neşem, mutluluğum, canım annem Özlem Üstem'e ve bana çalışmayı, onurlu yaşamayı öğreten, azmine gıpta ettiğim, gölgesinde dinlendiğim çınarım, canım babam Ahmet Celal Turanoğuz'a,

Tanıştığımız ilk günden beri zekasına ve çalışkanlığına hayran olduğum, iyi ve güzel ahlaklı hekimliği ile bana örnek olan ve sadece tezimde değil hayatımın her aşamasında koşulsuz destekçim canım hayat arkadaşım Çağrı'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Sena KÜÇÜKKAYIKCI

ÖZET

Küçükkayıcı, A. S. Laparotomik Miyomektomi Yapılan Hastalarda Perioperatif ve Postoperatif Dönemde Traneksamik Asit Kullanımının Kanama Miktarı Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara 2022. Uterin fibroidler (leiomyomlar ya da miyomlar) kadınlarda en sık görülen pelvik tümörlerdir. Açık abdominal (laparotomic) miyomektomi miyomların tedavisinde uygulanan cerrahi yöntemlerden biridir. Son yıllarda yapılan birçok çalışma, traneksamik asit kullanımının çeşitli endikasyonlardaki etkinliğini araştırmıştır. Miyomektominin en sık komplikasyonlarından biri olan hemorajinin önlenmesi ve tedavisinde sentetik bir antifibrinolitik olan traneksamik asit; uygulanması ve ulaşılması kolay seçeneklerden biridir. Çalışmamız laparotomik miyomektomi yapılan hastalarda perioperatif ve postoperatif dönemde intravenöz traneksamik asit kullanımının kanama miktarına üzerine etkisini incelemeyi amaçlamaktadır. Retrospektif olarak yapılan çalışmamıza, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Temmuz 2018 – Haziran 2022 arası dönemde laparotomik miyomektomi yapılan 108 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 36'sına enstitümüzün belirlediği şemaya uygun olarak traneksamik asit intravenöz yolla verildi. Kontrol grubundaki 72 hastaya perioperatif dönemde antifibrinolitik tedavi uygulanmadı. Yaş ve toplam miyom hacmi açısından benzer özellikler taşıyan iki grup arasında hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerindeki perioperatif düşüş açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bu veriler ışığında laparotomik miyomektomi yapılan hastalarda intra- ve postoperatif intravenöz traneksamik asit kullanımının kanama miktarının azaltılmasında anlamlı etkisi saptanmadı. Miyomektomide kanamanın azaltılmasında traneksamik asit kullanımına dair ileri kanıtlar için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip ve farklı infüzyon protokollerini araştıran randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: traneksamik asit, miyomektomi, kanama, hemoglobin, hematokrit

ABSTRACT

Kucukkayikci, A. S., The Effect of Tranexamic Acid Use on the Amount of Bleeding in Perioperative and Postoperative Periods in Patients in Undergoing Open Abdominal Myomectomy, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology Dissertation, Ankara 2022. Uterine fibroids (leiomyomas or myomas) are the most common pelvic tumors in women. Open abdominal (laparotomic) myomectomy is one of surgical methods used in the treatment for fibroids. During last years, several studies have looked into the effectiveness of tranexamic acid use for various indications. Tranexamic acid is a synthetic antifibrinolytic and an easily accessible and applicable treatment option for prevention and treatment of hemorrhage, which is one of the most common and complications of myomectomy. Our study aimed to investigate the effect of perioperative and postoperative application of tranexamic acid on amount of bleeding in patients undergoing laparotomic myomectomy. In our retrospective analysis, we included 108 patients, who underwent laparotomic myomectomy in Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics between July 2018 and June 2022. 36 patients received tranexamic acid intravenously according to institutional protocol. 72 patients in the control group weren't treated with any kind of antifibrinolytic treatment. Age and total volume of excised fibroids were similar in both groups. There was no significant difference in the perioperative decline of hemoglobin, hematocrit and platelet values. This data indicates that no significant reduction in bleeding was achieved with use of intra- and postoperative intravenous tranexamic acid in patients undergoing laparotomic myomectomy. Randomized controlled studies with larger sample sizes and different infusions protocols are warranted for further evidence on the use of tranexamic acid for reduction of bleeding in myomectomy.

Key words: tranexamic acid, myomectomy, bleeding, hemoglobin, hematocrit

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER:.....	3
2.1. Patogenez.....	3
2.2. Risk Faktörleri.....	4
2.3. Belirtiler.....	4
2.3.1. Anormal Uterin Kanama.....	5
2.3.2. Ağrı	5
2.3.3. Üriner Semptomlar	6
2.4. Miyomların Doğal Seyri.....	6
2.4.1. Miyomun Hızlı Büyümesi.....	7
2.4.2. Uterin Sarkom	7
2.5. Tanı	7
2.5.1. Pelvik Muayene.....	7
2.5.2. Miyom Yerleşimi	8
2.5.3. Görüntüleme	10
2.6. Tedavi.....	11
2.6.1. Medikal Tedavi.....	11
2.6.2. Cerrahi Tedavi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Araştırma Popülasyonu, Araştırmaya Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri	17
3.2. Klinik, Cerrahi ve Patolojik Veriler	17

3.3. İstatistiksel Analiz	18
4. SONUÇLAR	19
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	28
7. KAYNAKLAR.....	29

KISALTMALAR

ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
AUK	: Anormal Uterin Kanama
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
FH	: Fumarat Hidrataz
FİGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
İV	: İntravenöz
LNG - RİA	: Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Araç
MKG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
Plt	: Platelet
SF	: Serum Fizyolojik
SİS	: Salin İnfüzyon Sonografi
TA	: Traneksamik Asit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	FIGO Leiomyom Sınıflandırma Sistemi	9
4.1.	Hemoglobin değerinin TA verilen ve verilmeyen hasta gruplarında zamana göre değişimi	20

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	FIGO Leiomiyom Sınıflandırma Sistemi	9
4.1	Çalışma ve kontrol grubunun ortalama yaş ve miyom hacimleri	19
4.2.	Kan değerlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	21

1. GİRİŞ

Uterin fibroidler (leiomyomlar ya da miyomlar) kadınlarda en sık görülen pelvik tümörlerdir (1). Leiomyomlar östrojen ve progesteron duyarlı olmaları sebebi ile özellikle üreme çağı boyunca gelişirler. Postmenopozal dönemde ise genellikle küçülürler. Miyomların başlıca risk faktörleri yaş, aile öyküsü, erken menarş, geç menopoz, etnik köken, vücut kitle indeksi (VKİ), egzersiz ve beslenme şeklindedir. Miyomların çoğu küçük ve asemptomatiktir ancak uzamış adet kanaması, kitle ilişkili semptomlar (pelvik baskı ve ağrı gibi), reproduktif disfonksiyon gibi belirtileri ile hayat kalitesinde negatif etkileri olabilmektedir. Uterin fibroidler uterustaki yerleşim yerlerine göre adlandırılır ve FIGO klasifikasyon sistemi kullanılır. Semptomatik hastalarda tedavinin şeklinin kararı sıklıkla miyomların boyut, sayı ve pozisyonunun net değerlendirilmesine bağlıdır. Pelvik ultrason, pelvik yapıları görüntüleme yeteneği ve maliyet etkinliğine dayalı olarak uterin fibroidleri görüntülemek için kullanılan ilk basamak görüntüleme yöntemidir.

Miyom kaynaklı semptomların tedavisinde medikal yöntemler, girişimsel yöntemler ve cerrahi yaklaşımlar mevcuttur. Şiddetli anemi veya üreter obstrüksiyonu gibi ciddi durumlarda cerrahi düşünülmelidir. Miyom dejenerasyonundan kaynaklanan ağrı analjeziklerle giderilebilir ancak çok şiddetli ise cerrahi seçenekler ele alınmalıdır. Özellikle genç ve fertilitate beklentisi olan ve cerrahi tedavi planlanan hastalarda miyomektomi tercih edilebilir. Miyomektomi uterin leiomyomların cerrahi yolla çıkarılması demektir ve bunun laparotomik (açık abdominal), laparoskopik, histeroskopik veya vajinal yolla yapılması mümkündür.

Miyomektominin en önemli komplikasyonlarından biri hemorajidir. Açık abdominal miyomektomilerde ortalama 200-800 ml arası kanama olur. Her zaman şiddetli kanama gerçekleşmeyebilir fakat hayatı tehdit edecek kadar hemoraji olması da mümkündür. Kanamayı durdurmak için farmakolojik veya turnike gibi çeşitli yollar vardır. Bu yöntemlerden güncel bir konu olan traneksamik asit (TA) sentetik antifibrinolitik bir ilaçtır ve plazminojen aktivasyonunun kompetatif inhibitörüdür. 2009'da menoraji tedavisinde de kullanılmak üzere U.S. Food and Drug

Administration (FDA) onayı alan TA günümüzde benign jinekolojik cerrahilerde de sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Non-kardiyak cerrahiler üzerinde yapılan güncel araştırmalarda da plaseboya göre etkinliği kanıtlanmıştır (2).

Bu uzmanlık tezi çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Temmuz 2018 – Haziran 2022 arası dönemde laparotomik miyomektomi yapılan ve cerrahi sırasında ve postoperatif ilk günde traneksamik asit uygulanan hasta grubu araştırılarak traneksamik asitin kanama miktarına olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

Uterin fibroidler (leiomyomlar ya da miyomlar) kadınlarda en sık görülen pelvik tümörlerdir. Miyometriyumun düz kas hücrelerinden ve fibröz bağ dokudan oluşan, vasküler bir psödokapsül tarafından çevrelenen monoklonal benign tümörlerdir. Kollajen, elastin, fibronektin ve proteoglikandan oluşan ekstrasellüler matriks içerir (3).

100 adet histerektomi materyalinin incelemesinde, bazıları 2 mm kadar küçük olan, %77 oranında miyom bulunmuştur (4). Rastgele seçilen 35-49 yaş arası kadınların kişisel raporları, tıbbi kayıtları ve ultrasonografileri raporlarına bakıldığında miyom sıklığı beyaz kadınlar arasında 35 yaşında %40, 50 yaşında ise %70 kadardır (1).

2.1. Patogenez

Leiomyomlardan her biri tek bir öncül miyozitten köken almaktadır. Bu sebeple uterustaki her bir miyom farklı ve birbirinden bağımsız bir sitogenetik köken gösterir. Çoğu miyom için MED12, HMGA2 ve daha az sıklıkla COL4A5-A6 veya Fumarat Hidrataz (FH) geni gibi spesifik gen mutasyonları gösterilmiştir (5).

Leiomyomlar östrojen ve progesterona duyarlı olmaları sebebi ile özellikle üreme çağı boyunca gelişir; postmenopozal dönemde ise genellikle küçülürler. Seks steroid hormonlarının etkilerini hücre sel büyüme faktörlerinin üretimini ve transkripsiyonunu uyararak oluşturdukları düşünülmektedir. Bu etki sebebiyle miyomların çevresi büyümeleri ve devamlılıkları için hiperöstrojeniktir (6). Bu çevre normal miyometriyum ile karşılaştırıldığında çok sayıda östrojen reseptörü içerdiği için daha fazla östradiol bağlanmasını sağlar. Ayrıca miyomlar östrodiolü daha güçsüz olan derive östrona normal miyometriyuma göre daha az dönüştürürler. Miyomların normal miyozitlerle karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde sitokrom p450 aromataz içerdiği görülmüştür ve bu enzim ile androjen-östrojen dönüşümü katalize olur.

Miyomların aynı östrojenik çevreleri gibi progesteron reseptörleri de normal miyometriyal dokuya göre daha fazladır. Bu sayede miyomun büyümesi ve

gelişmesinde kritik rolü olan progesteron, mitojenik etkisine bağlı olarak, östrojen ve progesteron reseptörlerini arttırılmasında ve devamlılığın sağlanmasında işlev görür (7). Hücre proliferasyonu, ekstraselüler matriks birikimi ve hipertrofi gerçekleşir.

2.2. Risk Faktörleri

Miyomların başlıca risk faktörleri şunlardır; yaş, aile öyküsü, erken menarş, geç menopoz, etnik köken, VKİ, egzersiz ve beslenme şekli(8). Miyomların sıklığı yaş ile artmaktadır. Miyomları olan kadının birinci derece akrabalarında miyom oluşma riski 2,5 kat artmıştır (9). Geç menarş uterin miyom gelişme riskini azaltırken erken menarş (10 yaşından küçük) endojen hormon maruziyetini arttırdığı için miyom gelişme riskini arttırmaktadır (10). Siyahi kadınlar, beyaz kadınlara göre 2,9 kat fazla miyoma gelişme riski taşır (11). Vücut ağırlığındaki her 10 kilo artışın dolayısıyla VKİ artışının miyom riskini %21 arttırdığı Ross tarafından yapılan prospektif bir çalışmada bulunmuştur (9). Diyet ile miyomların varlığı ve büyümesi arasındaki ilişki incelendiğinde; özellikle yeşil sebzelerden zengin diyetle ise azaldığı görülmüştür (12). Yoğun egzersiz programına sahip kadınlar (haftada 7 saatten fazla) egzersiz yapmayan ya da az yapan (haftada 2 saatten az) kadınlara göre daha düşük oranda miyom gelişme riskine sahiptir (13).

Paritenin artması aşikar miyomların sayı ve sıklığını azaltır (14). Postpartum dönemde miyometriyumda yeniden şekillenme süreci ve biçimi, apoptoz ve yeniden farklılaşma aşaması miyomların küçülmesinden sorumlu olabilir.

Sigaranın miyom gelişme riskini az miktarda azalttığı gösterilmiştir. Bunu aromatazin nikotin ile inhibe edilmesi yolu ile androjenlerin östrona dönüşümü azaltarak, seks hormon bağlayıcı globülinin (SHBG) yüksek seviyelerinin uyarılması sonucunda östrojenin biyoyararlanımı azaltma, östradiolün 2-hidroksilasyonu arttırma yolu ile sağladığı düşünülmüştür (15).

2.3. Belirtiler

Miyomlar çoğu küçük ve asemptomatiktir ancak morbidite ve hayat kalitesinde negatif etkileri olabilmektedir. Bu semptomlar sayıları, büyüklükleri ve

lokasyonları ile ilişkilidir. Fizik muayenede uterus boyutu 12 cm'den büyük ve ultrasonografik incelemede 5 cm'den büyük miyomları olan 116 kadından 1 yıl içerisinde tedavi olmayı seçmiş 48'inin çoğunun, kanama ve ağrı skalasında daha yüksek skorlara sahip olduğu ve şikayetlerinden daha fazla kaygı duyduğu saptanmıştır (16). Çoğu kadın miyomektomi (n=20), histerektomi (n=15) veya histeroskopik miyomektomi (n=4) tercih etmiş olup, 7,5 aylık izlem sonrasında semptom skorlamaları anlamlı derecede düzelmiştir. Uzamış adet kanaması, kitle ilişkili semptomlar (pelvik baskı ve ağrı gibi), reproduktif disfonksiyona sebep olabilirler.

2.3.1. Anormal Uterin Kanama

Ağır ve uzamış adet kanamaları fibroidlerin tipik kanama şeklidir ve en sık görülen semptomudur. Yine de şiddetli menstrüel kanaması olan kadınlarda etyopatogenez açısından koagülopatiler gibi diğer nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. İki adet arasında kanama veya postmenopozal kanamalarda ise endometriyal patoloji açısından da değerlendirilmelidir.

Tip 0 ve 1 miyomlar anemi ile bağlantılı olabilir. Yapılan bir çalışmada anormal uterin kanama (AUK) nedeniyle ofis histeroskopi ile değerlendirilen 1665 kadından 259'u submukozal; 63'ü tip 0, 110'u tip 1 ve 52'si tip 2 miyoma sahip olduğu gösterilmiştir (17). Hemogloblin konsantrasyonunun 12'nin altında olması submukozal miyomlarla anlamlı ilişkilidir ve en çok tip 0 miyomlar ile birliktelik gösterir.

2.3.2. Ağrı

Miyomu olan kadınlar olmayanlara göre daha fazla ağrı hissederler. Nüfus temelli bir kohort çalışmasında geçirilmiş uterin cerrahisi olmayan ve aynı zamanda tedavi arayışında da olmayan 635 kadına uterin miyomların varlığını belirlemek için transvajinal ultrasonografi uygulanmıştır (18). Disparoni, dismenore veya siklik olmayan pelvik ağrı görsel analog skalası ile ölçülmüş olup miyom saptanan 96 kadın, miyomu olmayan kadınlardan biraz daha fazla orta veya yüksek düzeyde disparoni

veya siklik olmayan pelvik ağrı bildirirken, orta veya yüksek düzeyde dismenore bildirilmemiştir. Miyomların sayısı ve toplam hacmi ağrı ile orantılı bulunmamıştır.

Miyom dejenerasyonu pelvik ağrıya neden olabilir. Miyomlar büyüdükçe, yararlandığı kan miktarı yeterli gelmeyebilir ve bu durum, hücre ölümü ile sonuçlanır (19). Makroskopik ya da mikroskopik olarak tespit edilen dejenerasyonun başlıca tipleri; hiyalen dejenerasyon, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon ve hemorajik dejenerasyondur. Dejenerasyon tipinin klinik semptomlar ile bağlantılı olmadığı düşünülmektedir. Dejenere miyomdan kaynaklanan ağrı çoğunlukla analjezik ve izlem ile çoğunlukta tedavi edilebilir. Saplı subseröz miyom torsiyonu akut cerrahi müdahale gerektiren akut pelvik ağrı yaratabilir (20).

2.3.3. Üriner Semptomlar

Miyomlar üriner semptomlara sebep olabilir. Uterin arter embolizasyonunu takiben ortalama uterin hacmin %35 azalması ile miksiyon sıklığı ve acil miksiyon ihtiyacında %68 kadında çok veya orta düzeyde ve %18 kadında hafifçe iyileşme olmuş; sadece %14 kadında belirtiler değişmemiş ya da kötüleşmiştir (21). Bu bulgular ışığında miyomlarla ilişkili olarak uterus hacminin artmasının üriner semptomlar ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Üriner semptomları ve buna sebep olabileceği düşünülen büyük miyomları olan kadınlara GNRH agonisti verilmiş ve uterin hacimde yaklaşık %55 küçülme sağlanmıştır (22). Tedavi sonrası üriner sistem semptomlarında (miksiyon sıklığı, noktüri, acil miksiyon ihtiyacı) azalma izlenmiştir. Belirtiler veya ürodinamik testlerle ölçüldüğü kadarıyla urge ve stress inkontinansta değişiklik olmamıştır. Bu belirtilerin azalması yapılan bu çalışma ışığında GNRH agonisti etkisiyle mi yoksa uterus hacminin azalmasıyla mı ilişkili olduğu net olarak aydınlatılamamıştır.

2.4. Miyomların Doğal Seyri

Miyomlar genellikle yavaş büyür. 72 premenopozal kadını içeren manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) bilgisayar analizi ile prospektif yürütülmüş bir çalışmada miyomların 1 yılda ortalama büyüme hızı %9 olarak bulunmuştur (23). Fakat aynı bireyde bile birden fazla sayıda miyomlarda görülen büyüme oranlarındaki

farklılık, büyümenin hormon düzeyleri dışında farklı etkenlerden kaynaklandığını düşündürmektedir. 35 yaşından sonra büyüme hızı beyaz kadınlarda yaşla birlikte azalırken Afrika kökenli kadınlarda azalmamaktadır.

2.4.1. Miyomun Hızlı Büyümesi

Premenopozal kadınlarda hızlı uterus büyümesi, hacmindeki hızlı artış sarkom lehine değerlendirilmemelidir. Yapılan bir çalışmada miyomlara atfedilen hızlı büyüme için opera edilen kadınların patolojik değerlendirmesi sonucunda 371 kadından yalnız birinde sarkom bulunmuştur (24). Son bir yılda uterin boyutta 6 haftalık artış izlenen 198 kadında sarkom izlenmemiştir.

2.4.2. Uterin Sarkom

Uterin sarkomlar miyometriümden ya da endometriümun bağ doku elementlerinden gelişir ve uterin korpus kanserlerinin %10'undan azını oluşturur. Uterin sarkomların birden fazla histolojik tipi vardır. Leiomyosarkomlar ana tipidir, uterin kitle olarak genellikle bulgu verir ve çoğunlukla agresif karakterde tümörlerdir.

Miyomlar kadınlarda görülen en sık pelvik tümör olduğundan hekimler sıkça karşısına çıkan miyom olgularında nadir görülen kötü huylu bir sarkom vakasından gereksiz cerrahi müdahaleden kaçınarak ayırımına varmanın klinik zorluğu ile yüz yüze gelirler.

Pelvik kitle, ağrı ve vajinal kanaması olan ve perimenopozal özellikle postmenopozal kadınlarda ayırıcı tanıda ön sıralarda olmasa da sarkom düşünülmelidir. Norveç'te yapılan en geniş hasta serisine sahip çalışmada sarkomların klinik belirtileri sıklığına göre şu sırada izlenmiştir: postmenopozal kanama (%31-46), premenopozal anormal uterin kanama (%27-34), abdominal distansiyon (%8-17), abdominal ağrı (%4-13), üriner semptomlar (%1-2), asemptomatik (%1-2) (25).

2.5. Tanı

2.5.1. Pelvik Muayene

Pelvik muayenedeki büyümüş, düzensiz hatlı, sert ve hassasiyet yaratmayan uterin bulgulara dayanarak klinik olarak anlamlı subseröz ve intramural miyomlar

teşhis edilebilir. *Bimanuel* muayene ile belirlenen uterin boyut VKİ 30'dan büyük kadınlarda bile patolojik incelemede sunulacak olan gerçek uterin boyut ve ağırlığı ile uyum gösterir. Submukozal miyomların tanısı sıklıkla salin infüzyon sonografi (SİS), histeroskopi veya MRG gerektirir (26).

2.5.2. Miyom Yerleşimi

Uterin fibroidler uterustaki yerleşim yerlerine göre adlandırılır. Fibroidlerin birden fazla lokasyonu da bulunabilir. Fibroidler yerleşim yerlerine göre Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) klasifikasyon sistemi ile sınıflandırılır. (Tablo 2.1; Şekil 2.1)

Intramural miyomlar (FIGO tip 3, 4, 5) uterin duvar yerleşimlidir. Uterin kaviteyi ya da serozal yüzeyi bozacak kadar büyüyebilirler. Bazı miyomlar transmural olup serozal yüzeyden mukozal yüzeye uzanabilirler.

Submukozal miyomlar (FIGO tip 0, 1, 2) endometriyumun hemen altındaki miyometriyal hücrelerden köken alır ve uterin kavite boşluğuna doğru çıkıntı yaratırlar.

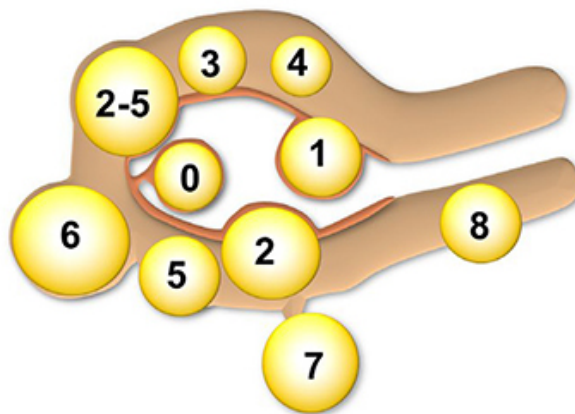
Subserozal miyomlar (FIGO tip 6, 7) uterusun serozal yüzeyindeki miyometriyumdan köken alırlar. Geniş ve saplı bir tabana sahip veya intraligamenter olabilirler.

Servikal miyomlar (FIGO tip 8) uterin korpustan ziyade servikste bulunurlar.

Tablo 2.1. FIGO Leiomyom Sınıflandırma Sistemi

SM - submukozal	0	Pedüncüllü intrakaviter
	1	<%50 intramural
	2	≥%50 intramural
	3	Endometrium ile temas eder; %100 intramural
0 - diğer	4	İntramural
	5	Subserozal ≥%50 intramural
	6	Subserozal <%50 intramural
	7	Subserozal pedüncüllü
	8	Diğer (örn. Servikal, parazitik)
Hibrid miyomlar (hem endometriyum hem serozayı etkiler)	Tire ile ayrılmış iki sayı sıralanır. İlki, endometriyum ile ilişkisini gösterirken, ikincisi seroza ile ilişkisini gösterirken. Aşağıda bir örnek verilmiştir.	
	2-5	Submukozal ve subserozal, her biri, sırasıyla endometrial ve peritoneal kaviteye çapının yarısından azı kadar uzandığını gösterir.

(© Cambridge University Press, Munro MG. Abnormal Uterine Bleeding, 2010)

**Şekil 2.1.** FIGO Leiomyom Sınıflandırma Sistemi

(© Cambridge University Press, Munro MG. Abnormal Uterine Bleeding, 2010)

2.5.3. Görüntüleme

Semptomatik hastalarda tedavinin şeklinin kararı sıklıkla miyomların boyut, sayı ve pozisyonunun net değerlendirilmesine bağlıdır. Pelvik ultrason, pelvik yapıları görüntüleme yeteneği ve maliyet etkinliğine dayalı olarak uterin fibroidleri görüntülemek için kullanılan ilk basamak çalışmadır. Transvajinal ultrason 10 haftalık gebelik iriliğinden küçük olan uterusların değerlendirilmesinde ve miyomları tespit etmek için yüksek hassasiyete sahiptir (27). Ultrason tipik olarak tüm hastalarda görüntüleme olarak kullanılmakla beraber klinik endikasyona bağlı olarak SİS, histeroskopi veya MRG gibi diğer görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir.

Miyomlar ultrasonda genellikle hipoekoik, iyi sınırlı yuvarlak ve gölgelenme bırakan kitleler olarak görülür. İçerisinde kalsifikasyon görülmesi dejenerasyon lehine değerlendirilir. Adenomyozis *junctional zone* kalınlığının 15 mm'den fazla olması ile ilişkilendirilir. Miyometriyumda fokal, iyi sınırlı olmayan ve yüksek ya da düşük ekojenitedeki alanlar adenomyozis ile uyumlu olarak değerlendirilir (28).

SİS submukozal lezyonları ve kaviteye çıkıntı yapan intramural miyomların ve bunların endometriyal kaviteye çıkma derecesinin tanımlanmasına yardım eder. SİS özellikle bir miyomun histeroskopik eksizyonu planlanırken veya bir miyomun fertilityle ilgili potansiyel riskleri değerlendirilirken fayda sağlar.

MRG miyomların yerini ve boyutunu vizüelize etmek, miyomların mesane, rektum ve endometriyal kaviteye uzaklığını belirlemek için en etkili yöntem olmakla beraber leiomyomlar, adenomyozis ve adenomyomlar arasında ayırım yapabilmekte ve şüphe halinde leiomyosarkom açısından ilgili özelliklerin belirlenmesine yardımcı olabilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi endometriyum ile ilişkisini veya miyometriyal konumlarını belirlemede klinik faydası azdır (29).

Histerosalpingogram endometriyal kavite sınırının bozulmasını gösterebilir.

2.6. Tedavi

Uterin fibroidlerin çoğunluğu asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Semptomatik olanlar, kanamaya bağlı anemiye gibi sonuçlara neden olanlar veya fertilitiyi etkileyenler ise tedavi gerektirir. Uterin leiomyomları bulunan hastaların tedavisi öncelikle semptomlara, miyomun yer ve büyüklüğüne, hastanın yaşına, fertilitite beklentisine, tedavinin ulaşılabilirliğine ve hekimin deneyimine göre kişiselleştirilmelidir.

Prospektif görüntüleme çalışmaları ile tedavi olmayan premenopozal kadınların %3 ila %7'sinde miyomlarının 6 ay ila 3 yıl arasında regrese olduğu görülmüştür (23). Menopozda birçok kadın fibroidlerinde küçülme ve semptomlarında azalma yaşar, bu nedenle semptomların şiddetine bağlı olarak menopozu yaklaşan kadınlarda tedavi seçeneğine karar vermeden önce menopoz başlangıcını beklemek tercih edilebilir.

Uterin fibroidlerin tedavisi fertilitate istemi ve beklentisi olmayan hastalarda öncelikle ilgili semptomların giderilmesi veya azaltılmasını amaçlar. Pre-postmenopozal kadınlar artmış sarkom riski açısından, ağır menstrüel kanaması olan kadınlar ise demir eksikliği anemisi açısından değerlendirilmelidir. Ağır adet kanaması olan hastalarda genellikle miyomlar submukozaldır. Bu grupta miyomlar uygun konumdaysa ilk basamak tedavi histeroskopik miyom rezeksiyonudur. Eğer rezeksiyona uygun konumda değilse kanamaya yönelik medikal tedavi tercih edilir. Özellikle fertilitate beklentisi olan hastalarda eksizyon mümkün ise histeroskopik miyomektomi önerilir.

2.6.1. Medikal Tedavi

Nonsteroid Antiinflamatuvar Tedavi: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) miyoma bağlı menoraji tedavisinde etkinliği gösterilememiştir.

Traneksamik Asit: Sentetik antifibrinolitik bir ilaç olan traneksamik asit (TA), plazminojen aktivasyonunun kompetatif inhibitörüdür. Plazminojen üzerindeki lizin bölgelerini *reversibl* olarak bloke ederek fibrinin bozulmasını engeller. En sık yan etkileri mide bulantısı, baş dönmesi ve diyaredir. TA 2009 yılında menoraji

tedavisinde kullanılması açısından FDA onayı almıştır. Sistematik bir derlemede miyoma bağlı menoraji tedavisinde oral progestinlerden daha etkili olduğu belirtilmiştir (30). 2010'da yapılan çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada menoraji şikayeti olan 115 hastada TA kullanılan grupta kanama miktarında %40.4, plasebo verilen grupta ise %8.2'lik bir azalma görülmüştür (31). 2022'de the New England Journal of Medicine'da (NEJM) yayınlanmış non-kardiyak cerrahi geçiren 9535 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada ise TA plaseboya göre anlamlı bir şekilde etkin olduğu görülmüştür (2). Özellikle hormonal bir yöntem kullanılmak istenmediğinde, menoraji yönetiminde oral 1,3 gr doz ile, günde 3 kez, 3 ila 5 gün kullanılabilir. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG) rehberine göre dozajı 8 saatte bir 10 mg/kg, maksimum doz ise 600 mg/doz, intravenöz (iV) TA olarak belirtmiştir (32). TA tromboembolik olay öyküsü olan hastalara kontrendikedir (33).

Progestin Salgılayan Rahim İçi Araç: Özellikle östrojen derivesi içeren tedavi modaliteleri kullanılmayan miyom ile ilişkili menorajisi olan kadınlarda uygun bir seçenek olabilir. Birçok kılavuz miyomla ilişkili menoraji için birinci basamak ajan olarak *levonorgestrel* salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA) kullanımını önermektedir (34). RİA'lar ayrıca uzun etkili kontraseptif yöntemdir. Tedavi yöntemi olarak LNG-RİA'yı seçmeden önce aracın doğru konumlandırılmamasına ya da düşmesine sebebiyet verebilecek endometriyal kaviteyi bozan belirgin submukozal yerleşimli miyomların tespiti önemlidir.

Östrojen – Progestin Kontraseptifleri: Düşük doz oral kontraseptiflerin benign uterin fibroidlerin büyümesine katkıda bulunduğu dair kanıt yoktur. Bu nedenle menoraji tedavisinde kontraendike değildirler. Hatta kombine östrojen – progesteron kontraseptifleri fibroma bağlı menoraji şikayeti ve kontrasepsiyon istemi de bulunan kadınlarda en sık kullanılan medikal yöntemlerden biridir (35).

Gonadotropin Releasing Hormon Agonistleri: Gonadotropin *releasing* hormon (GnRH) analogları ile uterus ve özellikle miyomların hacmi ve kanama azalır. Ancak bu yararlarına rağmen potansiyel yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Yan etkilerinden en sık görülenleri; sıcak basması, vajinal kuruluk, geçici frontal baş ağrısıdır. Fakat en önemlisi oluşan hipo-östrojenik durumda 6 ay tedavi sonrası

gelişen kemik kaybıdır. Yan etkileri azaltmak ve kemik kaybını önlemek için tedaviye düşük dozda östrojen ve progesterin eklenebilir.

Gonadotropin Releasing Hormon Antagonistleri: GnRH analogları gibi bunların da hipo-östrojenik yan etkileri bulunmaktadır. GnRH antagonistleri hipo-östrojenik yan etkileri sınırlandırmak için çoğunlukla steroid eklenti ile formüle edilmiştir. Bu gruba yeni olarak *elagolix* ve *relugolix* sırasıyla 2020 ve 2021'de FDA onayı almış olan *östradiol* ve *norethindrone asetat* ile kombine edilerek 24 aya kadar kullanılabilen derivelerdir.

Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM): *Mifepriston* 5-50 mg doz aralığında 3 ila 6 aya kadar tedavi görüldüğünde miyoma bağlı menorajiyi azalttığı izlenmiştir ancak bu grupta anormal endometriyal histoloji geliştiği de görülmüştür (36). *Ulipristal asetat* saf antagonist etki gösteren bir SPRM'dir. Miyoma bağlı menorajide kanama kontrolü ve miyomların boyutunun azaltılmasında etkilidir. Ancak bazı vakalarda karaciğer toksisitesi yaratmış olması sebebiyle kullanımı sırasında karaciğer enzim kontrolü gerektirmektedir.

Uterin Arter Embolizasyonu: Fibroid kaynaklı semptomları olan hastalara minimal invaziv bir işlem olarak tedavi seçeneğidir.

2.6.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi seçenekleri abdominal miyomektomi, laparoskopik miyomektomi, laparoskopik radyofrekans ablasyon, endometriyal ablasyon ve histerektomidir. Şiddetli anemi veya üreter obstrüksiyonu gibi ciddi durumlarda cerrahi düşünülmelidir. Miyom dejenerasyonundan kaynaklanan ağrı analjeziklerle giderilebilir ancak çok şiddetli ise cerrahi seçeneği ele alınmalıdır. Saplı miyom torsiyonu akut ağrı oluşturabilen cerrahi girişim gerektiren bir durumdur. Bununla beraber menoraji, şiddetli üriner semptomlar ve pelvik ağrı gibi durumlar da cerrahi gerektirebilir. Histerektomi miyomlar dahil uterusu çıkartmak iken, miyomektomi yalnız miyomların çıkartılması ve uterusun korunmasıdır. Fertilité beklentisi olan kadınlarda miyomektomi uygun cerrahi seçenek olabilir. Öte yandan histerektominin kısa dönem sonuçları iyi olsa da (yeni miyom oluşumunu ve her türlü anormal uterin

kanama riskini ortadan kaldırır) overlerin korunması durumunda bile uzun dönemde artmış erken menopoz riski, düşük overyan rezervi ve dolayısıyla erken menopoza bağlı komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir (37).

Abdominal Miyomektomi

Miyomektomi histerektomiye güvenli bir alternatif olarak düşünülmelidir. Fizyolojik fonksiyonun yeniden ve devamlılığının sağlanması; fertilitenin korunması ve varsa fertilitte engelini kaldırılması açısından önemlidir.

Preoperatif Hazırlık: Preoperatif anlamlı anemisi olan hemoglobin seviyesini yükseltmek önemlidir. Bunun için , demir infüzyonu, GnRH agonisti ve epoetin önerilebilir. Ayrıca miyomektomide her zaman şiddetli kanama gerçekleşmeyebilir fakat hayatı tehdit edecek kadar hemoraji olması da mümkündür. Miyomların büyük, sayıca çok ve uterusun inferioruna yerleşik olmaları hemoraji açısından artmış risk barındırır. Kanama riski yüksek veya hemoglobin seviyesi düşük olan hastalarda hemorajiye hazırlıklı olmak ve preoperatif önlem almak önemlidir.

Profilaktik Antibiyoterapi: ACOG vajen veya barsaklara girilmeyen laparotomik olgularda profilaktik antibiyoterapinin düşünülebileceğini tavsiye etmektedir (38). Ayrıca intraabdominal enfeksiyonların gelecekte fertilitiyi negatif etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Tromboprofilaksi: Açık abdominal miyomektomi yani 45 dakikadan uzun majör cerrahi geçiren hastalar venöz tromboemboli açısından düşük risk altındadır ve uygun farmakolojik veya mekanik profilaksi gerektirir (39). Buna ek olarak ek risk faktörü olan hastalar tıbbi antikoagülasyon gerekebilir.

Cerrahi Teknik: Vertikal kesiye oranla daha düşük postoperatif ağrı ve daha iyi kozmetik sonuçlar nedeniyle mümkünse alt transvers abdominal insizyon (Pfannensteil, Maylard) ile operasyona başlanmalıdır (40). İri miyomları olan uterus karın ön duvarını itebilir ve transvers kesi ile dokuya ulaşmak zor olabilir. Bu durumda ilio-inguinal sinirlere dikkat ederek transvers kesi lateral uçlardan sefalik yöne uzatmak eksplorasyonda fayda sağlayabilir. GnRH agonisti preoperatif dönemde uterus hacmini azaltıp transvers kesi ile başarılı eksplorasyonu mümkün kılabilir.

Abdomino-pelvik eksplorasyonun ardından uterus abdomen dışına alınır. Özellikle büyük fibroidi olmayan uterusu dışarıda tutmak zordur bu sebeple tespit edilen miyom klemp ile tutulur ve traksiyona alınır. Miyomların mesane ile ilişkisi olmadığı sürece vesiko-uterin diseksiyon yapılmaz. Kanamayı önlemek amacıyla alt uterin segmente turnike veya infundilopelvik ligamentlere klemp konulabilir. Uterin insizyon vertikal veya transvers olabilir. Uterin insizyon, insizyonun uzayabileceği göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Asendan uterin damarlara veya kornuya uzayabilir. Anterior uterin kesiler posteriora göre daha az adhezyon ile sonuçlanır fakat posteriora bulunan bir miyoma endometriyal kaviteye girmek için posteriora yaklaşım önerilir. Miyomun psödokapsülüne dek uterin insizyon boyunca miyometriyum kesilir. Bu kesinin bistüri veya koterle yapılmasının kanamaya dair etkisi üzerine yeterli veri yoktur. Miyomlar damarlardan oldukça zengin yapılardır. Bu nedenle miyomektominin bütün psödokapsülün altından avasküler alana kadar genişletilmesi önemlidir. Bu noktada miyom rahatça görülüp doğabilir. Miyomun eksizyonunda birden fazla yöntem vardır ancak genellikle bir klemp ile traksiyona alındıktan sonra künt bir şekilde diseke etmek tercih edilir. Miyometriyumun ayrılmadığı noktalarda koter ile müdahale edilir. Miyometriyal defektin kapatılmasında da birden fazla yöntem vardır. Defekt 2 cm'den derin ise iki kat dikmek doku desteği ve hemostaz açısından önemlidir. Seroza, iç dikişlerin dışarı çıkmasını engellemek ve yapışıklığı azaltmak için devamlı sütür atarak 0- veya 2-0 Monokril ile sütüre etmek tercih edilebilir.

Komplikasyonlar: En önemli komplikasyonlarından biri kanamadır. Bir miyomektomide ortalama 200-800 ml arası kan kaybı olur (41, 42). Miyomların sayıca çok ve büyük olmasının yanı sıra uterin kaviteye girmek de kanamayı arttıran faktörlerdendir. Durdurulamayan şiddetli kanamalarda uterin arter ligasyonu veya histerektomi yapılabilir. Açık abdominal miyomektomilerin %1-4'ü histerektomi ile sonuçlandığı görülmüştür (43, 44). Miyomektomi esnasında anlamlı kan kaybı varlığında çeşitli yöntemler uygulanabilir: vajinal mizoprostol, intramiyometriyal vazopressini intravenöz traneksamik asit, serviksin etrafına Foley kateter bağlanması veya servikal ya da infibulopelvik ligamanın etrafına poliglaktin sütür yerleştirilmesi.

Vazopresin damar duvarlarındak, düz kasları kasarak etki eder fakat intravasküler (İV) enjeksiyonu kardiyovasküler kollaps ile sonuçlanma riskinden dolayı İV enjeksiyonundan kaçınılması önemlidir. Komorbiditesi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

İlk 48 saat içerisinde hastaların %12-67'sinde ateş görülebilir (44). Açık abdominal miyomektomi sonrası intra-abdominal enfeksiyonlara dair çalışmalar sınırlıdır. Ancak 250 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada çoğu enfeksiyonu üriner sistemde (%46) ya da respiratuar sistemde (%38) geliştiği, yara yerin enfeksiyonlarının ise daha az, %2-5 arasında geliştiği görülmüştür (44, 45).

Adhezyonlar miyomektomi komplikasyonları arasında sayılabilir ve postoperatif dönemde gelişen adhezyonlar özellikle fertilité üzerinde negatif etki yaratabilir. Genellikle uterus posteriorundan eksize edilen miyomlarla ve uterusu atılan sütülerle adhezyonlar ilişkilendirilmiştir.

Visseral yaralanmalar da miyomektomilerde çok nadiren meydana gelebilir.

Postoperatif Bakım: Genel olarak hastanın hemodinamik takibi, sıvı alımı, ağrı yönetimi, oral alımı ve mobilizasyonuna yöneliktir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Popülasyonu, Araştırmaya Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Temmuz 2018 – Haziran 2022 arası dönemde açık abdominal miyomektomi yapılan 108 hasta dahil edildi. Perioperatif ve postoperatif dönemde TA verilen hastaların ve kontrol grubunun medikal bilgileri bulundu.

23 – 45 yaş aralığında, miyomektomi yapılan bilinen kanama diyatezi olmayan ve perioperatif dönemde kan transfüzyonu yapılmamış hastalar dahil edildi. Antikoagülan veya antiagregan kullanan hastalar, bilinen renal, hepatik hastalığı olanlar, tromboemboli öyküsü olanlar veya açık abdominal yöntem dışı yöntemlerle miyomektomi yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu uzmanlık tezi çalışması için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu ve bilimsel ve etik açıdan Etik Kurul'dan onay alındı (T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Toplantı Tarihi: 05.07.2022, Toplantı No:2022/12, Proje No: GO 22/569 (Değerlendirme Tarihi 07.06.2022), Karar No 2022/12-81 (Ek 1).

3.2. Klinik, Cerrahi ve Patolojik Veriler

Hastaların tüm verileri Hacettepe Üniversite Hastanesi'nin hasta dosyaları, hasta işlemleri için kullanılan hastane bilgi yönetim sistemine (Nucleus) kayıtlı medikal bilgilerden retrospektif olarak alındı. Tüm cerrahi operasyonlar Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri tarafından yapıldı. Çalışma grubunu oluşturan hastaların yaş, eksize edilen miyom sayısı, miyom çapı, miyom hacmi, preoperatif ve postoperatif hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) ve trombosit (Plt) değerleri incelendi ve belirlendi.

Hastaların perioperatif dönemde kan ve kan ürünü verilme durumu, vazokonstrüktif ajan veya turnike uygulanımı tespit edilip, kan ve kan ürünü, vazokonstrüktif ajan verilen ve turnike uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Miyomların hacminin hesaplanması amacı ile hastaların patoloji raporlarından miyomlarının çapı bulundu. Her miyom tam bir küre şeklinde olmadığı farklı morfolojilerde olabildiği için ortalama bir çap elde edebilmek adına üç düzlem çaplarının ortalaması alındı. Sonrasında miyomların hesaplanan ortalama yarıçapta bir küre morfolojisinde olduğu varsayılarak ve π değeri 3.14 kabul edilerek cm^3 cinsinden hacim hesaplaması yapıldı. Her bir hasta eksize edilen tüm miyomların bu yolla hesaplanan hacimleri toplanarak toplam miyom hacmi verisi elde edildi.

Leiomyom ön tanısı ile miyomektomi yapılan ve leiomyom dışı patolojik tanı alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Retrospektif incelenen laparotomik miyomektomi 36 hastada insizyon ile birlikte 500 mg (İV infüzyon şeklinde) ve postoperatif ilk 24 saatte 6 saat ara ile 250 mg %10 traneksamik asit kullanılmıştır. Geri kalan 72 hastadan oluşan grup ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Hastaların preoperatif ve postoperatif hemoglobin, hematokrit ve platelet düzeyleri karşılaştırılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için hastalara ait tüm verilerin kaydı ve istatistiksel analizi için SPSS (IBM SPSS Statistics 23) programı kullanıldı.

Sayısal değişkenlerin normallik varsayımı Shapiro – Wilk uyum iyiliği testiyle incelendi. TA verilen grup ve kontrol grubu arasında sayısal ölçümler bakımından farklılık olup olmadığı, normallik varsayımı sağlamadığından, normallik varsayımı sağlanmadığı için veriler Mann-Whitney U testi ile incelendi.

Tek etken üzerinde tekrarlamaların olduğu tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi (Two-Way Repeated Measures ANOVA) yapıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Temmuz 2018 – Haziran 2022 arası dönemde açık abdominal miyomektomi yapılan 108 hasta dahil edildi ve perioperatif ve postoperatif dönemde traneksamik kullanılmış olan 36 hasta ile kontrol grubu 72 hasta 1:2 oranında iki gruba ayrıldı.

Çalışma grubundaki hastaların yaşları 23 - 45 aralığında olup ortalama yaş 37.7 izlendi. İki grup arasında yaş bakımından fark izlenmedi.

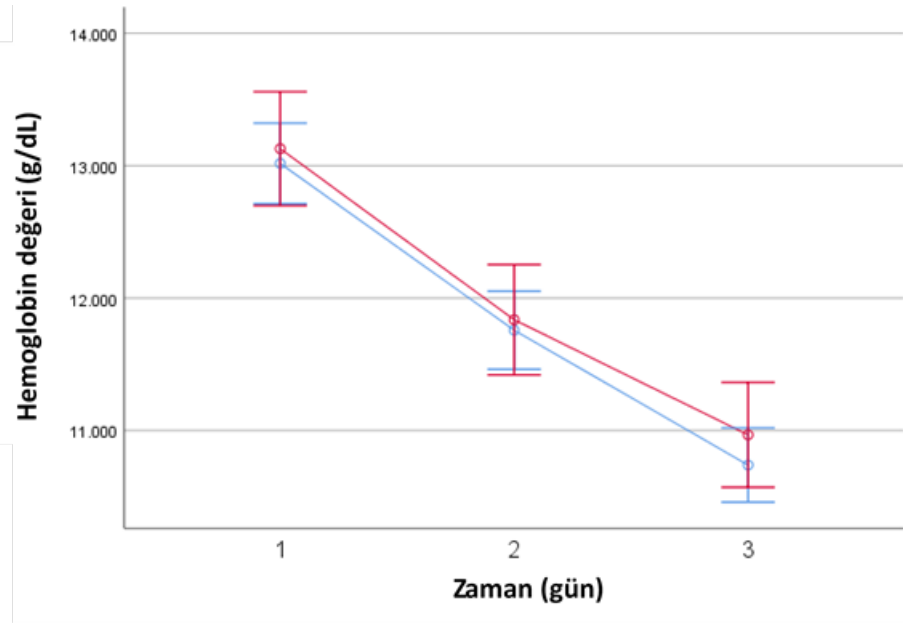
TA alan grubun toplam miyom hacmi 241.01 cm³, kontrol grubunda ise 204.72 cm³ olarak hesaplandı ve iki grubun miyom hacimleri karşılaştırıldı. Buna göre iki grup arasında hacim farkı görülmedi.

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubunun ortalama yaş ve miyom hacimleri.

	Kontrol grubu	TA verilen hastalar	Test istatistiği	p değeri
Yaş	39 (23-45)	37 (26-46)	0.54	0.590 ^a
Miyomların toplam hacmi	164.46 (1.76 – 797.75)	150.02 (0.831 – 831.03)	0.04	0.966 ^a

^a: p değeri Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir.

Hastaların preoperatif, postoperatif ilk 2.- 4. saat arası ve postoperatif 1. gün hemoglobin değerleri zaman ve TA verilme durumuna göre karşılaştırıldı. Hemoglobin değerlerinde zamanla anlamlı düşüş izlendiği halde TA alma durumunun istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı saptandı. Benzer şekilde hematokrit ve trombosit değişkeni için yapılan analizde TA verilen grupta, verilmeyen gruba göre zamana bağlı Htc ve plt düşüşünde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 4.1. Hemogloblin değerinin TA verilen ve verilmeyen hasta gruplarında zamana göre değışimi.

TA verilen grup (kırmızı renk), Kontrol grubu (mavi renk)

Tablo 4.2. Kan değerlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=72)	TA verilen hastalar (n=36)	Zaman (F, p value, η^2)	Grup	Zaman x Grup
Preoperatif Hb (g/dL)	13,01±1,22	13,12±1,46	334,034; p<0.001; 0,759	0,348; 0,556; 0,003	0,412; 0,633; 0,004
Postoperatif 0 Hb (g/dL)	11,76±1,16	11,84±1,45			
Postoperatif 1 Hb (g/dL)	10,74±1,14	10,97±1,30			
Preoperatif Htc (%)	39,05±3,15	39,60±4,07	412,446; p<0.001; 0,759	1,212; 0,274; 0,011	0,109; 0,742; 0,001
Postoperatif 1 Htc (%)	32,00±3,15	32,70±3,67			
Preoperatif Plt (10 ³ /mL)	282,89±62,51	270,25±69,0 1	305,449; p<0.001; 0,742	0,542; 0,463; 0,005	1,258; 0,264; 0,012
Postoperatif 1 Plt (10 ³ /mL)	216,11±51,86	211,53±60,5 9			

5. TARTIŞMA

Uterin fibroidler (leiomyomlar ya da miyomlar) kadınlarda en sık görülen pelvik tümörlerdir (1). Semptomatik miyomların tedavisinde fizyolojik fonksiyonun devamlılığını ve fertilitenin korunması sağlayan cerrahi bir yöntem olarak miyomektomi bir seçenektir. Miyomektomi histeroskopik, laparoskopik, laparotomik (açık abdominal) veya vajinal yolla yapılabilir. Bu çalışmaya sadece açık abdominal miyomektomiler dahil edilmiştir. Miyomektominin sık ve önemli komplikasyonu hemorajidir. Bir miyomektomide ortalama 200-800 ml arası kan kaybı olur (41, 42). Her zaman şiddetli kanama gerçekleşmeyebilir fakat hayatı tehdit edecek kadar hemoraji olması mümkündür. Miyomların sayıca çok ve büyük olmasının yanı sıra uterin kaviteye girmek de kanamayı arttıran faktörlerdendir. Kan kaybını önlemek için çeşitli yöntemler uygulanabilir: vajinal mizoprostol, intramiyometriyal vazopressini intravenöz traneksamik asit, serviksin etrafına Foley kateter bağlanması veya servikal ya da infibulopelvik ligamanın etrafına poliglaktin sütün yerleştirilmesi. Durdurulamayan şiddetli kanamalarda uterin arter ligasyonu veya histerektomi yapılabilir. Çalışmada laparotomik miyomektomi yapılan hastalarda traneksamik asit kullanımının kanama miktarı üzerine etkisini araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaç ile hastaların perioperatif dönemdeki hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri incelenmiştir.

Sentetik antifibrinolitik bir ilaç olan traneksamik asit (TA), plazminojen aktivasyonunun kompetatif inhibitörüdür. Plazminojen üzerindeki lizin bölgelerini *reversibl* olarak bloke ederek fibrinin bozulmasını engeller. TA 2009 yılında menoraji tedavisinde kullanılması açısından FDA onayı almış olup son on yılda benign jinekolojik cerrahilerde de kullanılmak üzere birçok alanda ilgi görmüştür.

2022'de Devereaux ve arkadaşlarının yaptığı NEJM'de yayınlanan randomize kontrollü çalışmada non-kardiyak cerrahi geçiren 9535 hastada TA'nın kanamaya etkisi incelenmiştir. TA verilen 4757 hastanın 433'ünde (%9.1) kompozit kanama sonucu, 4778 kişilik plasebo grubunda ise 561 kişide (%11.7) kanama izlenmiştir. Non-

kardiyak cerrahi geçiren hastalarda plaseboya göre TA ile kompozit kanama insidansı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (2).

2018’de Bryant-Smith ve arkadaşları menoraji şikayeti olan reprodaktif çağda 1312 kadında antifibrinolitik ilaçların etkinliği ve güvenliğini belirlemek amacıyla bu ilaçları plasebo, tedavisiz izlem ve diğer medikal yöntemlerle randomize kontrollü çalışmalar ile karşılaştırmıştır. Antifibrinolitik ajanlar olarak TA ve TA’nın ön ilaç formu kullanılmıştır. Antifibrinolitik tedavinin plasebo ve tedavisiz izlem ile karşılaştırıldığında belirgin bir kan kaybında azalma görülmüştür (ilaçsız tedavide %11, antifibrinolitik tedavi ile %43-63). Antifibrinolitik tedavi progesteron ile karşılaştırıldığında %46 kadında progesteron ile iyileşme izlenirken , %61 ila %83 kadında TA ile iyileşme görülmüştür. NSAİİ ile karşılaştırıldığında TA kanamada azalmada etki bulunmuştur. Bu çalışmada diğer tüm yöntemlere göre TA menoraji tedavisinde daha etkin görülürken LNG – RİA kanamayı önlemede TA’dan efektif bulunmuştur (30).

2010’da Lukes ve arkadaşları TA’nın oral formunun ağır menstrüel kanama üzerinde etkisini araştırmak üzere çift kör plasebo kontrollü çalışma yapmıştır. Menstrüel sikluslarının ilk 5 günü 3.9 g/d TA verilen 115 kadının menorajisinde %40.4’lük azalma izlenirken, 72 kişilik plasebo grubunda %8.2 azalma izlenmiştir (31).

2008’de jinekolojik cerrahilerde TA’nın etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışma miyomektomi üzerinedir. Miyomektomi uygulanan 100 hasta üzerinde yapılan randomize çalışmada, 50 hastaya insizyondan evvel 10 mg/kg İV TA verilmiş, 50 hasta ise kontrol grubu olarak seçilmiştir. G. S. Çağlar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intraoperatif suction içerisindeki kan ve spançlar tartılarak kan kaybı miktarları belirlenmiştir. Ayrıca hastaların yaşları, VKİ’leri, çıkartılan miyom sayıları, bazal Hb, Htc ve koagülasyon parametreleri ayrıca transfüzyon ihtiyaçları analiz edilmiştir. Yaş, eksize edilen miyom sayısı, preoperatif kan parametreleri açısından anlamlı fark bulunmayan bu iki grup perioperatif kanama miktarı ve kan transfüzyonu ihtiyacı açısından da benzer bulunmuştur. Postoperatif ve toplam kan kaybı açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$, $p=0.03$) (46).

TA'nın miyomektomilerde kanama miktarına olan etkisini araştıran bir başka çalışma ise Opoku – Anane ve arkakdaşlarının 2018'de yayınladığı çift-kör randomize plasebo kontrollü çalışmadır. Çalışmaya %93'ü laparoskopik veya robotik miyomektomi yapılan 60 hasta dahil edilmiş ve ilk gruba insizyondan 20 dakika önce 15 mg/kg İV TA verilmiştir. Kanama miktarları intraoperatif tahmini kan kaybının miktarı, perioperatif Hb değerleri ve transfüzyon ihtiyaçları ile belirlenmiştir. Buna göre laparoskopik ve robotik miyomektomilerde TA uygulananının kan kaybında azalma ile ilişkili bulunmamıştır (47).

Miyomektomilerde TA'nın kanama miktarı üzerine etkisini araştıran bir diğer çalışma ise Abdul ve arkadaşlarının 2019'da yayınlanan randomize çift-kör kontrollü çalışmasıdır. Açık abdominal miyomektomi uygulanan 80 hastada ilk gruba insizyondan 10-15 dakika önce 10 mg/kg İV TA verilmiştir ve plasebo verilen ikinci grup ile intraoperatif kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı açısından karşılaştırılınca aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bütün hastalara intraoperatif turnike uygulanmıştır. Eksize edilen 100 gr fibroid başına düşen ortalama kan kaybı miktarları karşılaştırıldığında ise TA verilen grupta daha az kan kaybı izlenmiştir (104 mL'ye karşın 140 mL) (48).

2015-2017 yılları arasında yapılıp 2018'de yayınlanan randomize kontrollü çalışmada benign nedenlerle abdominal histerektomi yapılan 129 hastada İV TA, topikal TA ve plasebo verilerek TA'nın kanama üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Eşit sayıda bölünerek üç gruba ayrılmıştır. Üç grupta da preoperatif, postoperatif ve toplam kan kaybı incelenmiştir. Birinci grup 43 kişilik plasebo grubu olarak belirlenmiş ve tam cilt insizyonundan evvel İV 110 mL normal serum fizyolojik (SF) infüzyonu verilmiştir. İkinci 43 kişilik hasta gruba cilt insizyonundan önce İV 100 mL SF içine 1 gr TA verilmiştir. Üçüncü 43 kişilik gruba ise histerektomide materyal çıkarıldıktan sonra intra-abdominal 2 gr topikal TA uygulanmış olup operasyon bitiminde 50 mL sodyum klorür içine 1 gr TA'ten (10mL) oluşan 60 gramlık bir doz daha batın içinde bırakılmıştır. Kanama miktarlarını değerlendirmek için ise tüm grup hastalara intra-abdominal dren konulmuş olup postoperatif ilk 3 saat drenler kapalı izlenip ardından açılmış ve postoperatif ikinci günde ise drenler çekilmiştir. Kan kaybının hesaplanması

için dren içerikleri gravimetrik yöntem ile ölçülmüştür. İntra-abdominal drendeki kan miktarı incelenerek, TA verilen gruplarda plaseboya göre, yani hem Grup II ve Grup III'te Grup I'e göre perioperatif kan kaybında azalma izlenmiştir (P= 0.0001, 0.0001, 0.0001). Çalışmada 500 mL'den fazla kan kaybı Grup I'de %69.8, Grup II'de %14 ve Grup III'te %16.3 olarak bulunmuştur (P= 0.0001). Üç grup arasında postoperatif hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında ise Grup II ve III'ün Grup I'e göre daha yüksek Hb konsantrasyonlarına sahip olduğu (Grup I'de 9.71 ± 0.74 g/dL, Grup II'de 10.16 ± 0.74 g/dL ve Grup III'de 10.17 ± 0.79 , p = 0.008) ve postoperatif Hb değerlerindeki düşüş incelendiğinde ise Grup I'de Grup II ve III'e göre daha fazla düşüş (0.8'e karşın 0.3, p = 0.0001) izlenmiştir. Sonuç olarak topikal ve İV TA kullanımı abdominal histerektomi sırasında ve sonrasında kan kaybını azaltmakta güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu düşünülmüştür (49).

TA tedavisinin jineko-obstetrik bir endikasyonla kullanıldığı bir başka çalışma ise WOMAN çalışmasıdır. 2017 yılında yayınlanan, doğum şeklinden bağımsız, postpartum hemoraji tanısı konan 20060 kadın hastanın dahil edildiği bu randomize kontrollü çalışmada rutin tedaviye ek olarak verilen iv TA ile plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışmada TA verilen grupta kanamaya bağlı ölüm riskinin anlamlı olarak anlamlı olarak azaldığı (RR 0,81, p=0,045), bu azalmanın özellikle doğumdan sonraki ilk 3 saat içerisinde verilen TA ile daha belirgin olduğu (RR 0,69, p=0,008) saptanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanımı olan tüm nedenlere bağlı ölüm veya histerektomi riski TA uygulaması ile azalmasa bile kanama kontrolü için laparotomi yapılma riski plasebo grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır (RR 0,64; p=0,002). Tromboembolik olaylar dahil *advers* olaylar ve komplikasyonlar arasında iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür. WOMAN çalışmasından elde edilen kanıtlar doğrultusunda Dünya Sağlık Örgütü postpartum hemoraji tedavisine yönelik önerilerini güncellemiş ve erken İV TA kullanımını güçlü şekilde önermiştir (50, 51).

Çalışmamızda toplam 108 açık abdominal miyomektomi uygulanan hasta incelenmiş olup, hastaların preoperatif ve postoperatif Hb, Htc ve plt değerleri gibi indirekt belirteçler kullanılarak bir antifibrinolitik olan TA'nın kanama miktarı üzerine etkisi araştırılmıştır.

Miyomektomilerde özellikle eksize edilen büyük miyomlarla beraber içerisindeki damar yataklarındaki kanın da vücuttan çıktığı ayrıca uterin insizyonun da miyom ile orantılı şekilde büyük olacağı ve bu gibi değişkenlerin kanama miktarını etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu sebeple analizde olası karıştırıcı etkiyi dışlamak için iki gruptaki hastaların toplam miyom hacimleri karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Uterin insizyon sayısı, miyomların FIGO sınıflamasına göre lokalizasyonları da intraoperatif kanama miktarı üzerine etkili olabilmekle birlikte bu bilgilere retrospektif olarak ulaşılması mümkün olmadığından analize dahil edilememiştir.

Çalışmamıza 23-45 yaş arası kadınlar dahil edilmiş olup iki grup arasında yaş bakımından fark yoktur.

Çalışma hastalarının tek merkezde, jinekolojik cerrahide tecrübeli öğretim üyesi cerrahlar tarafından opere edilmiş olmaları, traneksamik asit infüzyon tedavisinin enstitü protokolüne uygun olarak aynı yatan hasta biriminde standardize şekilde verilmiş olması, grupların yaş ve miyom hacmi açısından benzer olması çalışmamızın güçlü özellikleridir. Çalışmanın retrospektif tasarlanmış olması, plasebo kolunun olmayışı, örneklem büyüklüğünün yetersizliği ise çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Hastaların hemogloblin ve hematokrit değerlerine etkisi ve operatörlerin bazı hastalara operasyon esnasında subjektif olarak fazla kanama gözlemleyerek hemogloblin değerine bakmaksızın transfüzyon kararı vermesi nedeniyle kan ürünü transfüzyonu çalışmamızda bir dışlanma kriteri olarak belirlenmiştir. Bu sebeple transfüzyon ihtiyacı gelişecek kadar kanama gelişen hastalar analize dahil edilememiş. Kontrol grubuna sadece transfüzyon almayan, perioperatif kanama miktarı görece az olan hastaların dahil edilebilmesi, TA tedavisinin kanama üzerine etkisiz saptanmasına neden olmuş olabileceği düşünülmüştür.

Hepatik/renal yetmezlik gibi komorbiditelerin, antiagregan/antikoagülan ilaç kullanımının perioperatif kanama riskini artırdığı bilinmektedir. Günlük pratikte de bu hastalara olası kanama şüphesi veya kanıtlanmış kanamalarda sıkça antifibrinolitik tedaviler uygulanmaktadır. Örneklem homojenitesi ve karıştırıcı etkinin azaltılması

için bu grup hastaların çalışmaya dahil edilmemesinin; antifibrinolitik tedaviden teorik olarak daha çok fayda görebilecek özellikteki hasta sayısını azaltarak anlamlı fark oluşmasına engel olmuş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda TA verilen hasta grubu ile kontrol grubu arasında kanama miktarları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak ilacın etkisini gösterebilmek için örneklem büyüklüğü yetersiz kalmıştır. 108 hastayla yapılan çalışmamızda hasta sayısının daha fazla olması analizin güvenilirliğini arttıracakını, yukarıda örnek verilen diğer çalışmalar ışığında farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İntraoperatif (500 mg İV infüzyon) ve postoperatif ilk 24 saatte (6 saatte bir 250 mg) %10'luk İV TA verilen laparotomik miyomektomi yapılan hastalarda TA kullanımının kanama miktarı üzerine etkisi bulunmamıştır. Miyomektomi yapılan hastalarda TA kullanımının kanama miktarı üzerine etkisini değerlendirmek üzere daha geniş hasta grubunda yeni çalışmalar yapılması gerekliliği önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100-7.
2. Devereaux P, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, et al. Tranexamic acid in patients undergoing noncardiac surgery. *New England Journal of Medicine.* 2022;386(21):1986-97.
3. Leppert PC, Catherino WH, Segars JH. A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2):415-20.
4. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* 1990;94(4):435-8.
5. Mehine M, Makinen N, Heinonen HR, Aaltonen LA, Vahteristo P. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. *Fertil Steril.* 2014;102(3):621-9.
6. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1344-55.
7. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology.* 2010;151(6):2433-42.
8. Lagana AS, Vergara D, Favilli A, La Rosa VL, Tinelli A, Gerli S, et al. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(5):855-67.
9. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6543):359-62.
10. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertility and sterility.* 1998;70(3):432-9.
11. Palomba S, Sena T, Morelli M, Noia R, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2002;102(2):199-201.

- 12.** Shen Y, Wu Y, Lu Q, Ren M. Vegetarian diet and reduced uterine fibroids risk: A case-control study in Nanjing, China. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(1):87-94.
- 13.** Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. Association of physical activity with development of uterine leiomyoma. *Am J Epidemiol.* 2007;165(2):157-63.
- 14.** Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology.* 2003;14(2):247-50.
- 15.** Chiaffarino F, Ricci E, Cipriani S, Chiantera V, Parazzini F. Cigarette smoking and risk of uterine myoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:63-71.
- 16.** Davis BJ, Haneke KE, Miner K, Kowalik A, Barrett JC, Peddada S, et al. The fibroid growth study: determinants of therapeutic intervention. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(5):725-32.
- 17.** Puri K, Famuyide AO, Erwin PJ, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(1):38 e1-7.
- 18.** Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1488-94.
- 19.** Murase E, Siegelman ES, Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics.* 1999;19(5):1179-97.
- 20.** Gaym A, Tilahun S. Torsion of pedunculated subserous myoma--a rare cause of acute abdomen. *Ethiopian Medical Journal.* 2007;45(2):203-7.
- 21.** Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril.* 2003;79(1):120-7.
- 22.** Langer R, Golan A, Neuman M, Schneider D, Bukovsky I, Caspi E. The effect of large uterine fibroids on urinary bladder function and symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(4 Pt 1):1139-41.
- 23.** Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008;105(50):19887-92.

- 24.** Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):414-8.
- 25.** Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer.* 1997;33(6):907-11.
- 26.** Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertility and sterility.* 2001;76(2):350-7.
- 27.** Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2002;186(3):409-15.
- 28.** Dueholm M, Lundorf E, Olesen F. Imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium in premenopausal patients before minimally invasive surgery. *Obstetrical & gynecological survey.* 2002;57(6):389-403.
- 29.** Bradley LD, Falcone T, Magen AB. Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2000;27(2):245-76.
- 30.** Bryant - Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018(4).
- 31.** Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology.* 2010;116(4):865-75.
- 32.** Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Reaffirmed 2015. *ACOG.org Web site.* 2016.
- 33.** Bao J, Shore EM, Simpson AN, Hare GM, Sholzberg M, Robertson D. Delphi approach for the design of an intraoperative blood conservation pathway for open myomectomy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2020;42(1):31-7.
- 34.** Obstetricians ACo, Gynecologists. Management of symptomatic uterine leiomyomas: ACOG practice bulletin, number 228. *Obstetrics and gynecology.* 2021;137(6):e100-e15.
- 35.** Yao X, Stewart E, Laughlin - Tommaso S, Heien H, Borah B. Medical therapies for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids: a retrospective analysis

of a large commercially insured population in the USA. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(2):322-30.

- 36.** Tristan M, Orozco LJ, Steed A, Ramirez-Morera A, Stone P. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(8).
- 37.** Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(7):956-62.
- 38.** ACOG. Prevention of Infection After Gynecologic Procedures: Practice Bulletin No. 195. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018.
- 39.** Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e227S-e77S.
- 40.** Brown SR, Tiernan J. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005(4).
- 41.** West S, Ruiz R, Parker WH. Abdominal myomectomy in women with very large uterine size. *Fertility and sterility*. 2006;85(1):36-9.
- 42.** Sawin SW, Pilevsky ND, Berlin JA, Barnhart KT. Comparability of perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomas. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(6):1448-55.
- 43.** Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N, Stuart G, Rankins N, Thieda P, et al. Management of uterine fibroids: an update of the evidence. *Evidence report/technology assessment*. 2007(154):1-122.
- 44.** Olufowobi O, Sharif K, Papaionnou S, Neelakantan D, Mohammed H, Afnan M. Are the anticipated benefits of myomectomy achieved in women of reproductive age? A 5-year review of the results at a UK tertiary hospital. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004;24(4):434-40.
- 45.** Rybak EA, Polotsky AJ, Woreta T, Hailpern SM, Bristow RE. Explained compared with unexplained fever in postoperative myomectomy and hysterectomy patients. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(5):1137-42.
- 46.** Caglar G, Tasci Y, Kayikcioglu F, Haberal A. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;137(2):227-31.

- 47.** Opoku-Anane J, Vargas MV, Marfori CQ, Moawad G, Maasen MS, Robinson JK. Intraoperative tranexamic acid to decrease blood loss during myomectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(3):413. e1-. e7.
- 48.** Abdul IF, Amadu MB, Adesina KT, Olarinoye AO, Omokanye LO. Adjunctive use of tranexamic acid to tourniquet in reducing haemorrhage during abdominal myomectomy-A randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;242:150-8.
- 49.** Sallam HF, Shady NW. Reducing blood loss during abdominal hysterectomy with intravenous versus topical tranexamic acid: a double-blind randomized controlled trial. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2019;69(2):173-9.
- 50.** Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10084):2105-16.
- 51.** WHO. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. Geneva; World Health Organization. 2017.