

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

LEVONORGESTREL'Lİ RİA (MİRENA) İLE Cu-T380 RİA'NIN
OVÜLASYON ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. DENİZ CEMGİL ARIKAN

DR. HALDUN ARPACI
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ/2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen ve her zaman olduğu gibi bu çalışma sırasında desteklerini eksik etmeyen hocalarım Doç. Dr. Gürkán KIRAN'a, Doç. Dr. Hakan KIRAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Ayhan COŐKUN'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın her aŐamasında sabırla destek olan, yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN'a teşekkür ederim.

Yine bu çalışma sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Metin KILINÇ ve Yrd. Doç. Dr. Ali ÖZER'e teşekkür ederim.

ÇalıŐmalarım ve uzmanlık eğitimim süresi boyunca beraber çalıŐtıđımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince her zaman desteklerini yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emek ve pay sahibi olan değerli aileme anneme, babama ve kız kardeŐime çok teşekkür ederim.

Dr. Haldun ARPACI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET, ANAHTAR KELİMELER	VII
ABSTRACT, KEYWORDS	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kontraseptif Yöntemlerin Sınıflandırılması.....	2
2.2. Rahim İçi Araçlar(RİA).	5
2.2.1. Katkısız(inert)RİA.	5
2.2.2. Bakırlı RİA'lar.....	5
2.2.3. Hormonlu RİA'lar.....	6
2.3. Menstrüel Siklus	22
2.3.1. Menstrüel siklus fonksiyonel fazları	22
2.3.2. Menstrüel siklusta endometrial değişiklikler.....	25
2.4. Ovülasyonun Değerlendirilmesi	25
2.4.1. Direkt yöntemler	26
2.4.2. İndirekt yöntemler.....	27

3. MATERYAL METOD.....	30
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1 : Kontraseptif yöntemlerin sınıflandırılması	2
Tablo 2 : Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmalarına göre 15-44 yaş arasındaki evli kadınların kontraseptif yöntem kullanma sıklığı	3
Tablo 3 : Kontraseptif yöntem kullanan kadınların yöntem kullanımına uyma durumlarına göre bir yıl içinde gebe kalma riskleri ve bir yıl sonunda yöntem bırakma yüzdeleri	4
Tablo 4 : 1 ve 5 yıllık sürede LNG-RİA ile karşılaştırmalı ve karşılaştırmaz etkinlik çalışmalarının özeti.....	13
Tablo 5 : LNG-RİA kullanan kadınlarda 3 ay ve 5 yıllık kullanım ile subjektif yan etkilerin oranı (%).....	21
Tablo 6 : Rahim içi araç kullanımının kontrendike olduğu durumlar.....	21
Tablo 7 : Grupların demografik özelliklerinin dağılımı	33
Tablo 8 : USG’de endometrial kalınlık ve maksimum folikül büyüklükleri.....	34
Tablo 9 : USG’de folikül gelişim oranı ve rüptür oranı	35
Tablo 10: Laboratuvar bulguları	35
Tablo 11: Ovaryan fonksiyonun dağılım oranı.....	36
Tablo 12: Şikayetler.....	37
Tablo 13: Hb düzeylerindeki değişimler.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Mirena.....	7
Şekil 2 : LNG içeren RIA'nın etki mekanizması.....	8
Şekil 3 : Mirena'nın USG görüntüsü	10

KISALTMA LİSTESİ

BMİ	: Vücut kitle indeksi
CMV	: Sitomegalovirüs
Cu-T 380 A	: Copper- T (Bakırlı RİA)
CYBH	:Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
DMPA	: Depo medroksi progesteron asetat
EE	: Etilin östradiol
ESHRE	: European Society of Human Reproduction
E2	: Estradiol
FDA	: U.S.Food And Drug Administration(A.B.D İlaç ve Gıda Dairesi)
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HBV	: Hepatit B Virüsü
hCG	: İnsan koryonik gonadotropini
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HIV	: İnsan Bağışıklığı Yetmezliği Virüsü
HPV	: İnsan papilloma virüsü
HSV	: Herpes simpleks virüs
KOK	: Kombine oral kontraseptif
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Luteinize edici hormon
LNG-RİA	: Levonorgestrel içeren RİA
LNG	: Levonorgestrel
MPA	: Medroksi progesteron asetat
NSAİD	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
PID	: Pelvik enflamatuvar hastalık
RİA	: Rahim içi araç
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin
TV-USG	: Transvaginal ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya sağlık organizasyonu

ÖZET

LEVONORGESTREL'Lİ RİA (MIRENA) İLE Cu-T380 RİA'NIN OVÜLASYON ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada kontrasepsiyon ve non-kontrasepsiyon amacı ile yaygın olarak kullanılmakta olan LNG-RİA (Mirena) ile Cu-T380 RİA (bakırlı RİA)'nın ovülasyon üzerine olan etkilerini araştırmayı ve elde edilen sonuçları karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya 02.12.2008 ile 01.08.2009 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine kontrasepsiyon istemi ile başvuran 20-35 yaş arası 73 gönüllü kadın ve kontrol grubu olarak da 20-35 yaş arası ovülasyon ile ilgili olmayan şikayetler ile başvuran 22 gönüllü kadın alındı. Hastalar iki gruba ayrılarak 38 hastaya LNG-RİA uygulanırken 35 hastaya bakırlı RİA uygulandı. Bakırlı RİA kullanan 28 kadında toplam 84 siklus izlendi, Mirena kullanan 29 kadında toplam 87 siklus izlendi ve kontrol grubu olarak da 22 kadında toplam 22 siklus izlendi. Her iki gruptaki hastalar 1, 2, 3. aylarda siklusun 10-12-14. ve 21.gününde kontrollere çağrıldı. Takiplerde transvaginal USG ile folikül gelişimi, maksimum folikül büyüklüğü ve ovülasyon takibi yapıldı, endometrial kalınlık ölçüldü, yan etkiler detaylı olarak sorgulandı. Siklusun 21.günü veya beklenen menstrüasyondan 7 gün önce alınan serumlarda progesteron, LH, E2, FSH değerleri incelendi. İstatistiksel analizlerde Ki-kare testi, Fisher's Exact testi ve Kruskal-Wallis varyans analizi yapıldı. Post hoc test olarak Mann-Whitney U testi uygulandı.

Bulgular: USG ile hormon tetkikleri konfirme edilerek ovaryan fonksiyonun sınıflandırılması Landgren ve Diczfaluzzy sınıflandırmasına uygun olarak yapıldı.

Ovaryan fonksiyonlar 4 tipe ayrıldı: A tipi ovaryan reaksiyon; foliküler aktivite yok, luteal aktivite yok, B tipi ovaryan reaksiyon; foliküler aktivite var, luteal aktivite yok, C tipi ovaryan reaksiyon; foliküler aktivite var, luteal aktivite yetersiz ve D tipi ovaryan reaksiyon; foliküler aktivite var, luteal aktivite var.

3 aylık takip sonrası toplam siklulardaki ovaryan fonksiyon tipinin dağılım oranına bakıldığında her üç grup arasında anlamlı fark izlendi ($p=0,03$). Bu fark LNG-RİA grubundan kaynaklanmakta idi. Tüm siklularda bakıldığında D tipi ovaryan reaksiyon oranı LNG-RİA grubunda bakırlı RİA grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (%11,5 vs %19,0) ($p<0,05$).

Gruplar arasında insersiyondan 2 ay ve 3 ay sonraki folikül gelişimi olan sikluslarda maksimum folikül büyüklüğünün LNG-RİA grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışma LNG-RİA'nın kullanımının ilk aylarında ovülasyon üzerine anlamlı derecede etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu etki LNG-RİA'nın kontraseptif etkinliğinde, intrauterin çevre dışında da mekanizmaların olduğunu göstermektedir. Ovülasyon inhibisyonu LNG-RİA'nın kontraseptif etki gücünü artıran önemli bir faktördür.

Anahtar kelimeler: LNG-RİA (Mirena), Cu-T380 RİA (Bakırlı RİA), Ovülasyon, Kontrasepsiyon, Ovaryan Reaksiyonu

ABSTRACT

COMPARING EFFECTS OF INTRAUTERIN DEVICES WITH LEVENORGESTREL AND Cu-T380 ON OVULATORY CYCLES

Our purpose in this study is to invest effects of LNG-IUD (Mirena) and Cu-T380 IUD (Copper-T IUD) that are used for contraception and non-contraception on ovulatory cycles and to compare results that we found.

Material and Methods: In this study we take 73 volunteer women ages between 20 and 35 applying Kahramanmaras Sutcu Imam University Gynecology and Obstetric Clinic between 02.12.2008 and 01.08.2009 with contraception request and a control group of 22 volunteer women ages between 20 and 35 applying clinic complains not related with ovulation in the same time period. Cases were separated in two groups with LNG-IUD inserted to 38 patients and Cu-T380 IUD inserted to 35 patients. 28 patients using Cu-T380 had 84 cycles, 29 patients using LNG-IUD had 87 cycles and control group of 22 patients had 22 cycles. In both groups, patients were invited for controls in 10, 12, 14 and 21. days of cycles on first, second and third months. On controls follicular development, maximum size of follicles, presence of ovulation and endometrial thickness were measured with transvaginal USG and side effects were invested detailed. On 21. day of cycle or 7 days before expected menstruation serum progesterone, LH, E2 and FSH levels were measured. For statistic analyses chi-square test, Fisher's Exact test and Kruskal-Wallis variance analyses were used. As post hoc test Mann-Whitney U test was used.

Symptoms: Classification of ovarian function with serum hormone levels confirmed with USG was made well matched with Landgren and Diczfaluzy classification.

Ovarian functions were separated to 4 types: A type ovarian reactions; no follicular activity, no luteal activity, B type ovarian reactions; follicular activity available, no luteal activity, C type ovarian reactions; follicular activity available, insufficient luteal activity and D type ovarian reactions; follicular activity available, luteal activity available.

On 3 months follow up of all cycles, there were significant differences between ovarian function types ($p=0,03$). This difference was because of group using LNG-IUD. When all cycles investigated D type ovarian reaction rate was significantly lower on LNG-IUD using group (%11,5 vs %19,0)($p<0.05$).

Between groups on second and third months after insertion of IUD, maximal size of follicles were significantly lower on group using LNG-IUD ($p < 0.05$).

Results: In this study significant effects of using LNG-IUD on first months of ovulatory cycles is shown. This effects shows contraceptive activity of LNG-IUD is affected from mechanisms outside uterus. Inhibition of ovulation is one of the major factors that increasing contraceptive effect of LNG-IUD.

Keywords: LNG-IUD (Mirena), Cu-T380 IUD (CopperT IUD), Ovulation, Contraception, Ovarian reaction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlar yaşamlarının ortalama 36 yılını reproduktif dönemde geçirmektedirler. Bu sürenin $\frac{3}{4}$ 'ünde gebeliği önleyici yollar aranılmaktadır.

Aile planlaması tanım olarak, bütün çiftlerin ve bireylerin istedikleri zaman ve istedikleri sayıda çocuğa sahip olmaya, doğumların arasını belirlemeye serbestçe karar vermeleri ve bu amaçla bilgi, eğitim ve araçlara sahip olmalarıdır.¹

Aile planlaması uygulamalarının esas hedefi anne ve çocukların sağlıklarını korumak ve sağlık düzeylerini yükseltmektir.²

Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması sonuçlarına göre ülkemizde nüfus artışı 1970'li yıllardan bu yana %20-25 arasında gerçekleşmektedir, son dönemlerde ise %15 civarına gerilediği tahmin edilmektedir. Ülkemizde üreme çağındaki kadınların doğurganlık hedefi kadın başına 2,1 çocuktur. Bu, kadınların cinsel ilişkiye girmeye başladıktan sonra menopoza kadar geçen sürede, gebe kalmaya çalıştıkları ve gebe oldukları yıllar dışında istenmeyen gebelik riskine maruz kalacaklarını göstermektedir. Ne yazık ki, ülkemizde gebelik riski altında olan kadınların %31,7'si herhangi bir aile planlaması yöntemi kullanmamaktadır.³ Günümüzde var olan her dört gebelikten yaklaşık olarak bir tanesi istenmemektedir.⁴

Türkiye'deki anne ölüm oranı 100.000 canlı doğumda 55 gibi yüksek bir düzeydedir.⁵ Bu oran gelişmiş ülkelerdeki anne ölüm oranının yaklaşık olarak iki katıdır. Anne ölümlerinin çoğu, sık aralıklarla, çok sayıda (4'ten fazla), 18 yaşından küçük ve 35 yaşından büyük annelerin yaptığı doğumlarda görülmektedir. Ölen annelerin %20'sinin 35 yaşından sonra doğum yaparken⁶, %29,5'inin ise dördüncü veya sonraki doğumunu yaparken⁷ hayatlarını kaybettikleri tespit edilmiştir.

Her yıl dünyada yarım milyondan fazla kadın gebelik ve doğum ile ilgili sorunlar yüzünden hayatını kaybetmekte ve geride bir milyondan fazla annesiz çocuk bırakmaktadır.

1990 yılında Finlandiya'da geliştirilen ve 2000 yılında tüm dünyada FDA(U.S.Food And Drug Administration- A.B.D İlaç ve Gıda Dairesi) onayı alarak kullanımı yaygınlaşan levonorgestrel içeren rahim içi araç (Mirena®,Lerias OY, Turku, Finland) son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biri olmuştur.

Mirena (LNG-RİA) kontrasepsiyon'un yanında menoraji ve hormon replasman tedavisinde de kullanım endikasyonu almıştır. Ayrıca endometriozis, endometrial hiperplaziler, adenomiyozis ve leiomyomalarda da tedavi edici özellikleri olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir.^{8,9}

Biz bu çalışmamızda LNG-RİA'nın ovülasyon üzerine etkisini bakırlı RİA kullanan ve herhangi bir kontraseptif metod kullanmayan kadınlarla karşılaştırarak araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Her kontraseptif metodun avantaj ve dezavantajları vardır ve herhangi tek bir metod tüm kadınlar için uygun olmamaktadır.

2.1. Kontraseptif Yöntemlerin Sınıflandırılması

Kontraseptif yöntemler yapılarında hormon olup olmadığına, sperm için bariyer oluşturup oluşturmadığına, cerrahi işlem yapılıp yapılmadığına ve kalıcı veya geçici olmalarına göre sınıflandırılabilirler. Genel bir sınıflama Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Kontraseptif yöntemlerin sınıflandırılması¹⁰

I-Hormon içermeyen yöntemler	II-Hormon içeren yöntemler
A)Doğal yöntemler	A)Sadece progesteron İçerenler
a.Koitus interruptus(geri çekme)	a.Mini haplar
b.Menstrüel siklusla ilgili yöntemler	b.Enjeksiyonlar
1.Takvim yöntemi	c.İmplantlar
2.Vücut ısısı yöntemi	1.Norplant
3.Servikal mukus yöntemi	2.İmplanon
4.Semptotermal yöntem	3.Jadelle
5.Ovülasyon günü belirleme kitleri	B)Kombine Preparatlar
c.Laktasyonel amenore	a.Kombine oral kontraseptifler
B)Bariyer Yöntemleri ve spermisitler	b.Kombine enjeksiyonlar
a.Erkek kondomu	c.Kombine cilt preparatları
b.Kadın kondomu	d.Kombine vajinal halka
c.Diyafram	C)Erkeklere uygulanan hormonlar
d.Servikal başlık	III- Sterilizasyon
e.Spermisitler	A)Vazektomi
C)Rahim içi araçlar(RİA)	B)Tüp ligasyonu
a.Katkısız(inert)RİA	IV-Kontraseptif aşılar
b.Bakırlı RİA'lar	
c.Hormonlu RİA'lar	
1.Gövdede progesteron içeren hormonlu RİA'lar	
2.Gövdede Levonorgestrel içeren hormonlu RİA'lar	

Ülkemizde kontraseptif yöntem kullanımı ile ilgili en önemli kaynak 1993 ve 1998 yıllarında yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verileridir. Bu veriler Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2:Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmalarına göre 15-44 yaş arasındaki evli kadınların kontraseptif yöntem kullanma sıklığı.³

YÖNTEM	1988	1993	1998	2003
Yöntem kullanmayan	36,6	37,4	36,1	29
Herhangi bir yöntem	31	34,5	37,7	42,5
Modern yöntemler	31,0	34,5	37,7	42,5
Oral kontraseptifler	6,2	4,9	4,4	4,7
Rahim içi araçlar	14	18,8	19,8	20,2
Kondom	7,2	6,6	8,2	10,8
Diğer geri dönüşlü	2,0	1,3	1,1	1,1
Sterilizasyon	1,7	2,9	4,2	5,7
Geleneksel yöntemler	32,3	28,1	26,1	28,5
Geri çekme	25,7	26,2	24,4	26,4
Takvim	3,5	1,0	1,1	1,1
Diğer geleneksel	3,1	0,9	0,6	1,0

Kontraseptif yöntem kullanan kadınların yöntem kullanımına uyma durumlarına göre bir yıl içinde gebe kalma riskleri ve bir yıl sonunda yöntem bırakma yüzdeleri Tablo 3’de gösterilmiştir.¹¹

Tablo 3: Kontraseptif yöntem kullanan kadınların yöntem kullanımına uyma durumlarına göre bir yıl içinde gebe kalma riskleri ve bir yıl sonunda yöntem bırakma yüzdeleri

Yöntem	Gebe kalan kadın yüzdesi		Bir yılın sonunda yöntemine devam etme yüzdesi
	Mükemmel kullanım(%)	Tipik kullanım(%)	
Yöntem kullanmayan	85	85	
Doğal yöntemler			
Geri çekme	4	19	43
Takvim	9		67
Ovülasyon	3		67
Bariyerler ve spermisitler			
Erkek kondomu	3	12	63
Kadın kondomu	5	21	56
Diyafram	6	18	58
Servikal başlık	9	20	58
Spermisit	6	26	43
Rahim içi araçlar			
Progesteronlu RİA	1,5	2	81
Levonorgestrelli RİA	0,1 ¹²	0,1	81
Bakırlı RİA	0,6	0,8	78
Sadece Progesteron İçerenler			
Mini hap	0,5	3	72
Cilt altı levonorgestrel	0,3	0,3	85
MPA enjeksiyonu	0,3	0,3	70
Kombine oral kontraseptifler	0,1	3	72
Kadın Sterilizasyonu	0,05	0,05	100
Erkek Sterilizasyonu	0,05	0,05	100

2.2. Rahim İçi Araçlar(RİA)

Rahim içi araçlar (RİA), dünyada en yaygın olarak kullanılan geri dönüşümlü, uzun süre etkili doğum kontrol yöntemleridir.^{13,14}

Tarihte, rahim içi aracın ilk defa uzun seyahatlerde develerin gebe kalmaması için kervan sürücüleri tarafından develerin rahimlerine küçük taşlar yerleştirmek suretiyle kullanıldığı bilinir. 1800'lerde RİA öncüleri küçük düğme şeklinde araçlardı, serviks ağzını tamamen kaplıyordu ve kanala uzanan ipleri vardı.¹⁵

1970'li yıllarda tek ince kuyruğu olan Lippes Loop geliştirildi. İlk bilinen bakırlı RİA Tantum- T'dir (T- Cu 200). Ardından 1982 yılında Cu(Copper-bakır)-T 380 A otuzu aşkın ülkede kullanım imkanı bulmuştur. Bir yıl süre ile koruma sağlayan ve yapısında progesteron bulunan Progestasert isimli rahim içi araçlar da, bakırlı rahim içi araçlarla aynı dönemlerde geliştirilmiştir ve 1976 yılından itibaren kullanım alanı bulmuştur.

Rahim içi araçlar ülkemizde geri çekme yönteminden sonra en sık kullanılan aile planlaması yöntemidir.

Günümüzde FDA tarafından 3 cins RİA kabul görmektedir:

a-Katkısız (inert) RİA

b-Bakırlı RİA'lar

c-Hormonlu RİA'lar; Gövdesinde progesteron içeren RİA (ticari ismi: progestasert),

Gövdesinde levonorgestrel içeren RİA (ticari ismi: Mirena)

2.2.1. Katkısız(inert)RİA

Polietilen veya paslanmaz çelikten (Çin'de kullanılan ringler) yapılmışlardır. Lippes Loop (polietilen'den üretilen RİA) ilk geliştirilen RİA tipidir. Etkinliği katkı maddesi içermediğinden süresizdir.

2.2.2. Bakırlı RİA'lar

Polietilen gövdeye değişik miktarlarda bakır sarılarak oluşturulurlar. Polietilen gövdenin şekline göre isimlendirilirler. En çok kullanılan bakırlı RİA'lar; Bakır-T 200B, 220 C ve 380A, Nova-T ve Multiload 250-375'dir. Bakırlı RİA'lar periyodik olarak bakır salgırlar, bu nedenle içerdikleri bakır miktarına göre belli aralar ile yenisi ile değiştirilmelidirler.

Türkiye'de genellikle uygulanan RİA tipi Cu-T380A (paragard)'dır.Gövdesinde 176 mg.,her bir kolda da 68,7 mg. elektrolitik bakır içermektedir. Bakırlı RİA'lardan Cu-T380A en etkili olan bakırlı RİA tipi olarak bulunmuştur. Bu etkinliğin en önemli nedenlerinden birisi 380 mm. bakıra eşdeğer yüzey alanı sunmasıdır. Koruyuculuk süresi bakır içeriğine göre 10 yıl olarak belirlenmiştir. Diğer RİA'ların koruyuculuk süreleri; Multiload 250 için 3 yıl, Multiload 375 için 5 yıldır. Ülkemizde en çok kullanılan RİA'lar Lippes Loop, Cu-T, Multiload ve Nova T'dir.^{14,17}

Tüm RİA'lara ipleri koştuğunda veya uterin kavite dışına çıktıklarında rahat görüntülenebilmeleri amacı ile baryum sülfat eklenmiştir. RİA ipleri enfeksiyon riskini azaltmak için monoflaman olarak üretilmektedir.¹⁶

RİA'ların nasıl etki gösterdiği ile ilgili çeşitli teoriler vardır. Sperm, ovum, fertilizasyon, implantasyon ve endometrium üzerine çeşitli etkileri olduğu düşünülmektedir.¹⁷ RİA hem yabancı cisim olduğu için hemde saldığı bakır aracılığı ile enflamatuar reaksiyon oluşturur. Endometrium'da atipik enflamasyona yol açar.¹⁸ Endometrial sıvı, mukoza ve daha az ölçüde stroma ile myometriumda lökositler birikir. Fagositik hücre sayısında ve salgıladıkları proteolitik enzimlerde artış olur. Lökositlerin fertilize ovuma zararlı bir ortam oluşturdukları öne sürülmüştür.¹³ Bu enflamatuar değişiklikler hem direkt spermidal etki oluşturur hem de spermatozoaların lökositler tarafından fagositozunu sağlar.¹⁹ Ayrıca oluşan bu intrauterin çevrenin endometriumdaki silli hücrelerin yüzeyindeki mikrovilluslarda değişiklik yaparak sperm geçişini önledikleri düşünülmektedir. Bakırın, östrojenin endometrium üzerindeki etkilerini engellediğı düşünülmektedir. Aynı zamanda, salınan bakırın sperm motilitesi üzerine inhibitör bir etki oluşturduğu öne sürülmüştür. İnvitro ortamda spermın oositin zona pellusidasını eriten akrozomal enzimlerinin bakır tarafından inhibe edildiğı gösterilmiştir ve bu da fertilizasyonu engellemektedir. RİA'lar lokal olarak prostoglandin yapımını arttırarak tubalarda motilite artışına yol açar ve implantasyonu engellerler.¹⁷ Sonuçta RİA'lar spermın uterus tüplerine ulaşmasını engellerler. Cinsel ilişki sonrası uterus tüplerinden yıkama alınan RİA kullanıcılarında sperm bulunamamıştır ve ilişki sonrası total salpenjektomi yapılan kadınlarda oosit bulunmuştur ancak fertilizasyonun olmadığı gözlenmiştir.^{19,20}

2.2.3. Hormonlu RİA'lar

T şekilli RİA'nın gövde kısmına progesteron veya levonorgestrel ilavesi ile oluşturulan RİA'lardır.

2.2.3.1. Gövdede progesteron içeren hormonlu RİA'lar:

Etilen/vinil asetat kopolimer yapısında rezervuarında toplam 38 mg. progesteron içermektedir ve günde 65mg hormon salınımı yapmaktadır. Rezervuar 18 ayda boşaldığından yılda bir defa yenilenmesi önerilmektedir. A.B.D'de kullanılan hormonlu RİA tipi progestasert, progesteron içermektedir. Progestasert, 1976'da FDA onayını almış ve kullanılmaya başlanmıştır. Kontrasepsiyon süresi 1 yıldır. Ancak yüksek ektopik gebelik riski nedeniyle 2001 yılında kullanımı durdurulmuştur.

Progesteron salan RİA'lar oluşturdukları yabancı cisim reaksiyonunun yanı sıra içerdikleri progesteron sayesinde servikal mukusu koyulaştırıp spermin geçişini önlerlerken endometrial atrofi de yaparlar.

Progesteronlu RİA'lar, bakırlı RİA'ların kullanımının kontrendike olduğu menoraji, dismenore ve Wilson hastalığı gibi durumlarda da kullanılabilirler.

2.2.3.2. Gövdede levonorgestrel içeren hormonlu RİA'lar

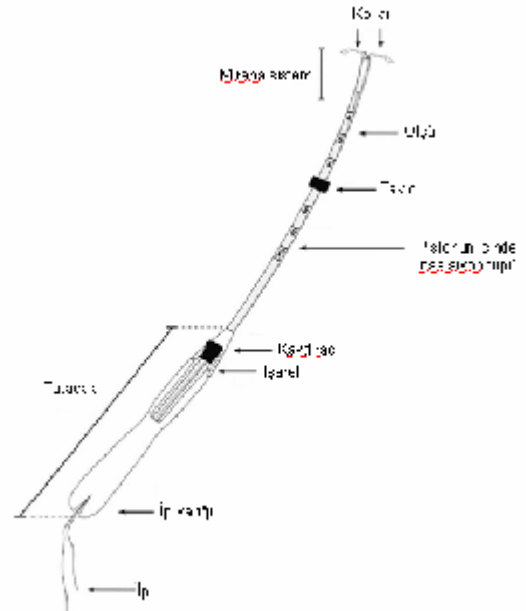
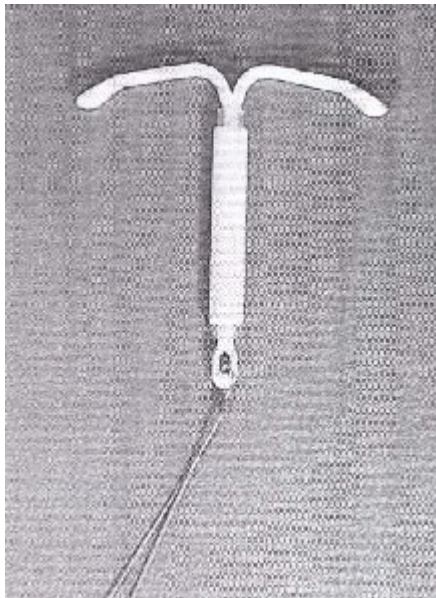
2.2.3.2.1. Mirena(LNG-RİA)

LNG içeren hormonlu RİA ilk defa 1986 yılında Luukkainen tarafından Çin'de düzenlenen Ulusal Aile Planlaması Konferansında tanıtılmıştır.²¹

LNG içeren hormonlu RİA'lar Kuzey Avrupa ülkelerinde LevoNova, İngiltere, Singapur ve ülkemizde ise Mirena ticari adı altında pazarlanmaktadır.

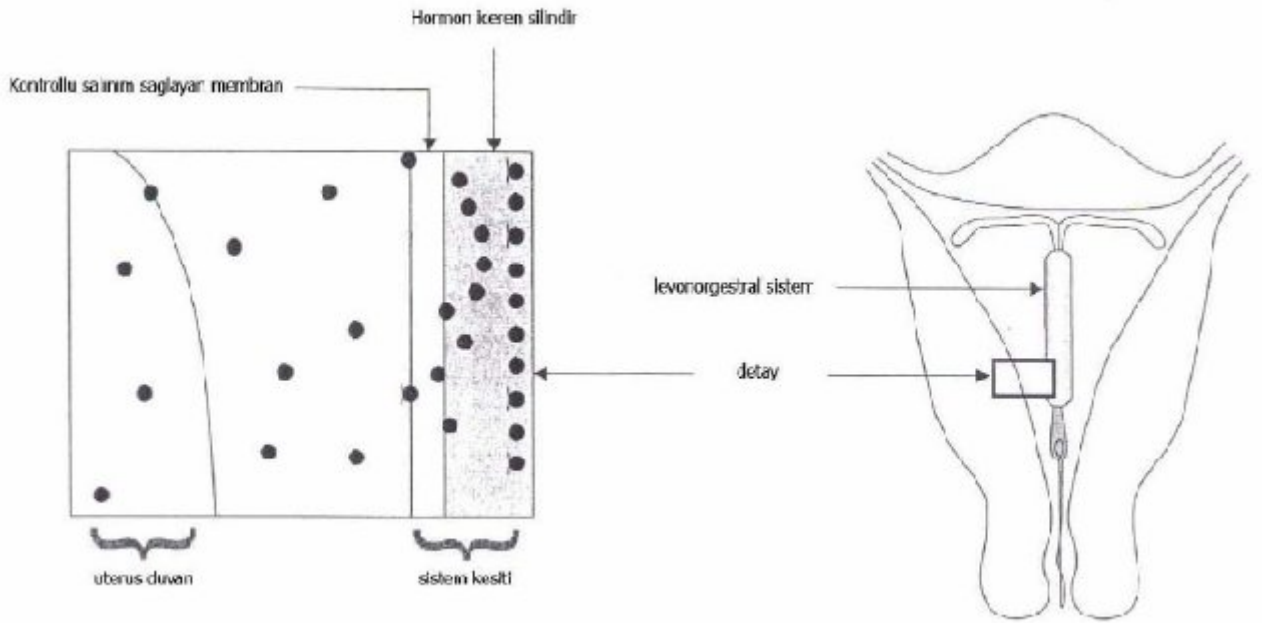
Mirena 1990'da üretildiği ülke Finlandiya ve 2000'de ABD'de FDA onayını almıştır. Lerias OY (Turku Finlandiya) tarafından üretilmekte ve 102 ülkede kontrasepsiyon, 98 ülkede menoraji ve 87 ülkede hormon replasman tedavisinde kullanılmaktadır.^{22, 23}

Kontrasepsiyon'un yanısıra menoraji ve hormon replasman tedavisi, endometriozis, endometrial hiperplaziler, adenomyozis ve leiomyomalarda da tedavi edici özellikleri olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir.^{8,9}



Şekil 1: Mirena

Mirena T şekilli, 32 mm. boyunda plastik bir araçtır. Vertikal kolunda kontrollü hormon salınımı sağlayan baryum sülfat içeren bir membran ve içinde polidimetilsiloksane ile karışık toplam 52 mg. levonorgestrel içeren steroid rezervuar bulunur (Şekil 1).Vertikal koldan 24 saat'te 20 µg.levonorgestrel uterus içine salınır (Şekil 2). Salınım hızı 5 yılda yavaşça 15 µg²⁴ ve 7 yılda 12 µg 'a düşer. Gövdesi baryum sülfat içerdiğinden radyopak görünür ancak yine de ultrasonografi (USG)'de görmek zordur.



Şekil 2: LNG içeren RİA'nın etki mekanizması

LNG 19 nortestosteron progestindir. Oral kontraseptiflerde ve hormon replasman tedavisinde progestin komponenti olarak ya da tek başına kontrasepsiyon için minipill ve subdermal implantlarda kullanılır.

Mirena'nın önerilen kullanım süresi 5 yıldır.^{22, 23, 25, 26, 27} Kullanımının 6. yılında araç çıkartılmalı ve yenisi yerleştirilmelidir.^{22, 25}

LNG-RİA, güvenli, etkili, uzun süreli bir kontraseptif araçtır. Ayrıca normal periyodlu ve menorajili kadınlarda menstrüel kan kaybını azaltır.

Kontraseptif amaçla kullanılan birçok hormonal yöntemin etki yolu ovülasyon inhibisyonudur. Preparatlardaki aktif maddeler, steroidler veya diğer hormonlar organizmadaki hedef dokulara sistemik dolaşım yoluyla ulaşırlar. Bu yüzden oral kontraseptiflerde, genellikle sabit ovülasyon baskılanmasına dayanan aylık

enjeksiyonlar ve implantlarda steroidler hedef dokulara etkili olabilecek miktarlarda verilmelidir.

LNG-RİA geliştirildiğinde ovülasyonu inhibe edebilecek düzeydeki LNG miktarının kontraseptif etkinlik için gerekli olmadığı görülmüştür. Çok düşük doz LNG kontrasepsiyon için yeterlidir, çünkü steroid doğrudan hedef dokulara, endometrium ve servikal kanal mukozasına salınmaktadır.

Uterus boşluğuna salınan günlük düşük doz, sadece endometriumda yüksek ve sabit levonorgestrel konsantrasyonu oluşturur. Bu dokulardaki sabit konsantrasyonlar sistemik etkili yöntemlerle elde edilenden çok yüksektir.

LNG-RİA insersiyonundan 15 dakika sonra kanda levonorgestrel tespit edilebilir.²⁸ Geçiş endometriumun bazal tabakasındaki kapiller ağ aracılığıyla olmaktadır. Maksimum plazma konsantrasyonu 175-1589 nmol/lit.'dir ve takıldıktan sonra 1-2 saat içinde bu dozlara ulaşılır.²⁴ İlk hafta içinde bu plazma konsantrasyonu oldukça durağandır ancak zamanla düşer.^{21, 24, 29} Kişiler arasında büyük farklılık görülse de ^{24,29} kişisel plazma konsantrasyonları sabittir. İnsersiyondan 3 ay sonra ortalama plazma LNG konsantrasyonu 142±46 ng/lit., 2 yıl sonra ise 81±22 ng/lit.'dir. Bu değerler levonorgestrel içeren implant ve progestogen mini-pillere kıyasla oldukça düşüktür.^{24, 26, 29} LNG gradienti myometriumda endometriumdan 100 kat daha azdır ve bu sayede serum LNG düzeyi endometriumdaki LNG düzeyinden 1000 kat daha az hale gelmektedir.^{24, 26, 30, 31} Plazmada çoğunlukla seks hormon bağlayıcı globülin(SHBG)'e bağlıdır.³²Bu nedenle plazma LNG ve SHBG konsantrasyonları arasındaki pozitif ilişki önemlidir.^{33, 34}

LNG-RİA yerleştirilmeden önce menstrüel kanamanın azalacağı, oligomenore ve hatta amenore görülebileceği hakkında olgu bilgilendirilmelidir.³⁵

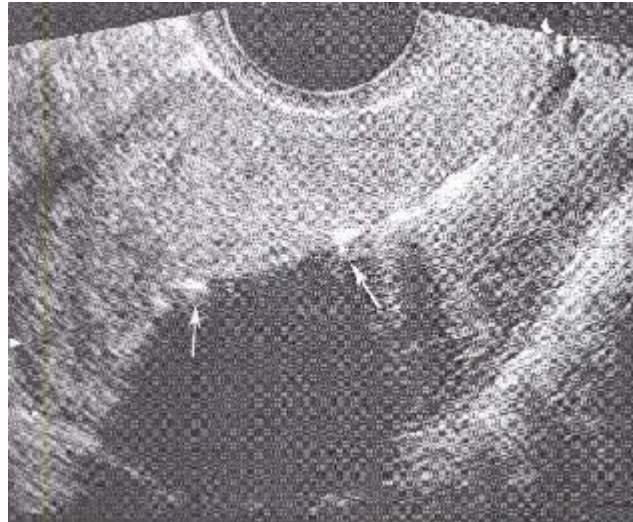
Menstrüasyon gören kadında yerleştirme zamanı siklusun ilk 10 günüdür. Pratikte yerleştirme, menstrüel kanamanın başlangıcından itibaren 3-10 gün içinde yapılır. Amenoreik bir kadında herhangi bir zamanda ya da menstrüasyonun veya çekilme kanamasının son günlerinde insersiyon yapılabilir. İlk trimester düşüklerini takiben hemen uygulanabilir.³⁶ Postpartum uygulamalar doğum sonrası 6.haftaya kadar ertelenmelidir.³⁷ Postkoital kontraseptif olarak kullanılması uygun değildir.

LNG-RİA'nın yerleştirilmesi için eğitim gereklidir. Çünkü diğer RİA'lardan farklıdır. İçinde kendi yerleştiricisi vardır ve kullanımı pratik gerektirir. Bütün endometriumu baskılamak için ve bütün endometrial doku üzerine steroid verebilmek için aracın fundusa doğru bir şekilde yerleştirilmesi gerekir. Bu birçok terapötik

endikasyon için gereklidir. Gerektiğinde paraservikal lokal anestezi yapılabilir ve servikal kanal 5 mm.'ye kadar genişletilebilir. Vaginal veya oral misoprostol'un LNG-RİA yerleştirilmeden 10-12 saat önce 200 µg.'lık tablet şeklinde verilmesi ile paraservikal anestezi ihtiyacı ortadan kaldırılabilir.

Araç, servikal kanaldan geçiş sırasında yerleştirme tüpü içindedir (ŞEKİL 1). Tüpün ucu servikal kanalın internal os'unu geçtikten sonra aracın yan kolları ayrılır. Kollarının açılmaya başlaması 15-30 sn. alabilir ve sonra araca yavaşça fundusa doğru pozisyon verilir. Endometrium'un, salınan progestin tarafından tümüyle aynı şekilde etkilendiğinden emin olmak için, LNG-RİA'nın doğru fundal pozisyonda yerleştirilmiş olması gereklidir. Bu aynı zamanda, endometriumdaki kuvvetli biyoaktif ajanların üretiminin durmasından kaynaklanan terapötik ve nonkontraseptif etkilerden yararlanma ve ekspulsiyonun engellenmesi açısından da önemlidir.²² Yan kollar uterus boşluğunda çok yüksekte ayrılırsa açılmazlar ve aracı ileri itmek myometriuma penetrasyona yol açabilir. Sonraki birkaç ayda uterus kontraksiyonları aracı myometrium veya periton boşluğuna doğru itebilir. Sonuç olarak levonorgestrel'in uterus boşluğuna doğru salınımı yetersiz kalır. Bu da kontraseptif etkinlik ve diğer etkilerini azaltır. Kanama artışı ve hatta ektopik gebelik oluşumuna yol açabilir.²⁵

LNG-RİA'nın USG ile fark edilmesi eğitim gerektirir çünkü rezervuar ultrasonografik olarak neredeyse görünmezdir, sadece gölgesi görülebilir (Şekil 3). Yerleştirme ile ilgili pelvik enfeksiyonlar, yerleştirmeden önceki servikal enfeksiyonları tedavi ederek ve aseptik yerleştirme teknikleri kullanarak önlenir.²⁵



Şekil 3:Mirena'nın USG görüntüsü

2.2.3.2.1.1. Biyolojik etkileri:

2.2.3.2.1.1.1. Servikal etkiler:

LNG-RİA uygulanmasını takiben servikal mukusun daha visköz hale geldiği ve sperm penetrasyonunun azaldığı gösterilmiştir.³⁸ Lahteenmaki ve ark. servikal smear taramasında bakırlı RİA kullanıcıları ile LNG-RİA kullanıcıları arasında anormal smear sıklığı açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir.³⁸

2.2.3.2.1.1.2. Endometrial etkiler:

LNG-RİA endometrium üzerine etkisini proliferasyonu azaltarak ve apoptozisi arttırarak gösterir.^{39,40} Uterusta lokal levonorgestrel salınımı endometriumda hızlı ve dramatik değişikliklere neden olur. Morfolojik özellikler stromanın yüksek oranda desidualizasyonu ile birlikte lökosit infiltrasyonu, atrofik glandüler yüzey epitelyumu ve damarlanmada değişikliklerdir. Lökosit infiltratı endometriumda rahim içi araç varlığının bir özelliğidir ve genelde beraberinde fokal nekroz alanları vardır.^{27,41} Epitelyal glandların sekretuar aktiviteleri kaybolur, endometriumun proliferatif aktiviteleri inhibe olur ve insersiyondan 1 ay sonra siklik aktivitede belirgin bozulma olur.^{38,42,43} Bu durum sonuçta endometriumun fonksiyonel tabakasında incelme ile sonuçlanır. LNG-RİA endometriumda belirgin damarsal değişiklikler oluşturur. Bunlar; uterin arterlerde kalınlaşma, spiral arteriel formasyonunda baskılanma ve büyük genişlemiş damarların bulunmasıdır. Bunlar direkt olarak kırılma kanaması ile bağlantılı olmasa da ekstrasellüler matriksin azalması vasküler frajilitenin arttığını gösterir.⁴⁴ Levonorgestrel ayrıca endometriumda lokal olarak insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan proteini artırır ve insülin benzeri büyüme faktörü azalır. Ayrıca östrojenin mitojenik aktivitesini durdurur. Plazminojen aktivatör inhibitörünü azaltır. Progesteron reseptörlerini azaltan glycodelin A yapımını artırır. Böylece sitokinler yoluyla da kanamayı durdurucu özelliği vardır.²⁶ Kullanım uzadıkça morfolojik değişiklikler endometriumda daha düzenli dağılım gösterirken hormonal olmayan RİA'larda morfolojik değişiklikler araçla temas eden bölgelerde lokalizedir.

Endometrium'un morfolojik görünümü araç çıkartıldıktan sonraki 3 ay içinde normale döner ve bu fertilitenin tamamen geri dönmesini sağlar.^{26, 41, 45}

En az 4 yıl LNG-RİA kullanımı sonucu endometrial mikropolipler ortaya çıkabilir. Bunlar sonradan oluşan kanamalara neden olabilirler.^{45, 46}

2.2.3.2.1.1.3. Ovaryan etkiler

LNG-RİA kullanımının overler üzerine etkisi dört tiptir. Bunlar:

1. Östradiol üretiminde azalma ile birlikte anovülasyon,
2. Östradiol üretiminde artma ile birlikte anovülasyon,
3. Yetersiz luteal faz,
4. Tümüyle normal ovülatuar siklus.

Tip 1 ve 2 sıklıkla LNG'in yüksek plazma konsantrasyonlarında görülür.³³ SHBG ve LNG'in yüksek dozları anovülatuar siklularda sık tespit edilir.^{24, 47}

2.2.3.2.1.2. Metabolik etkileri

Lokal olarak salgılanan günlük ortalama 14 µg levonorgestrel'in dolaşıma karışan miktarı çok düşüktür. Bu nedenle steroid hormondan kaynaklanan metabolik değişiklikler mevcut olsada anlamlı değildir.

12 ay takip edilen hastalarda LNG-RİA'nın karbonhidrat, lipid metabolizması, koagülasyon mekanizması ve karaciğer enzimleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür. Serum testosteron ve insülin düzeyleri de etkilenmemiştir. Yalnızca 1 yılın sonunda tansiyonda istatistiksel anlamlı olmayan bir artış ve 300-500 gr. kilo artışı gözlenmiştir.^{29, 47, 48}

Kemik üzerine etkisi konusunda levonorgestrel ile 2,5 mg. medroksiprogesteron asetat karşılaştırılmış ve levonorgestrel'in femur boynunda mineral yoğunluğunu daha fazla arttırdığı görülmüştür.⁴⁹ LNG-RİA kullanımı süresince östradiol (E2) seviyeleri kontrasepsiyon kullanmayan sağlıklı fertil kadınlardaki aralıkta olduğundan kemik metabolizması üzerine herhangi bir etkisi beklenmez.^{33, 50}

LNG-RİA kullanan bazı kadınlarda zayıf bir yabancı cisim reaksiyonu oluşabilir.^{41,42}

2.2.3.2.1.3. Klinik kullanım alanları

2.2.3.2.1.3.1. Kontrasepsiyon

LNG-RİA'nın kontraseptif etkinliği yüksektir. Tek bir gebelik bile gözlenmeyen birçok çalışma vardır.^{51, 52, 53}

LNG-RİA'nın oral ve intrauterin kontraseptif yöntemlerin güvenilirlik ve kolaylık açısından kombine hali olduğu söylenebilir.^{26, 54}

LNG-RİA'nın Avrupada 5 yıllık kullanımda gebelikten koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁵⁵ Ancak araştırmalar 7 yıl kullanımda da düşük gebelik oranı olduğunu belirtmekte olup çalışmalar halen devam etmektedir.

Geniş ve çok merkezli Avrupa çalışmasında 1821 LNG-RİA ve 937 bakırlı RİA kullanıcısı 1 yıl takip edilmiş ve LNG-RİA grubunda (%0,1) bakırlı RİA grubuna göre (%1) anlamlı derecede düşük oranda istenmeyen gebelik olduğu görülmüştür.⁵¹

Bu konu ile ilgili yapılmış karşılaştırmalı ve karşılaştırmaz bazı çalışmaların sonuçları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: 1ve 5 yıllık sürede LNG-RİA ile karşılaştırmalı ve karşılaştırmaz etkinlik çalışmalarının özeti

KAYNAK	KONTRASEPTİF METOD	KADIN SAYISI	TAKİP SÜRESİ(YIL)	GEBELİK(%)	ATILMA(%)	DEVAM(%)
Karşılaştırmaz çalışmalar						
Scholten ⁵⁶	LNG-RİA	148	1	0,0	0,0	83,1
Thiery ve ark. ⁵⁷	LNG-RİA	131	1	1,0	3,6	80,6
Dubuisson ve ark. ⁵⁸	LNG-RİA	203	1	0,0	0,0	88,7
Karşılaştırmalı çalışmalar						
Sivin ve ark. ⁵⁹	LNG-RİA ile Cu T380 A	755 ve 754	1	0,3 ve 0,3	6,4 ve 5,8	75,0 ve 78,0
Sivin ve ark. ⁶⁰	LNG-RİA ile Cu T380 A	1124 ve 1121	5	1,1 ve 1,4	11,8 ve 7,4	33,0 ve 40,6
ICMR ⁶¹	LNG-RİA ile Cu T380 A ve Cu T200 B ve Cu T200 C	475 ve 434 ve 500 ve 496	1	0,0 ve 0,8 ve 0,9 ve 0,0	6,5 ve 5,3 ve 4,9 ve 4,8	74,5 ve 83,5 ve 82,4 ve 84,4
Nilsson ve ark. ⁶²	LNG-RİA ile Nova T	164 ve 156	1	0,6 ve 2,6	0,6 ve 4,5	84,1 ve 87,5
Luukkainen ve ark. ²¹	LNG-RİA ile Nova T	164 ve 156	5	0,8 ve 6,7	2,0 ve 6,0	53,0 ve 50,0
Luukkainen ve ark. ⁵¹	LNG-RİA ile Nova T	1821 ve 937	1	0,1 ve 1,0	3,7 ve 3,9	79,7 ve 82,2
Andersson ve ark. ⁶³	LNG-RİA ile Nova T	1821 ve 937	5	0,5 ve 5,9	5,8 ve 6,7	46,9 ve 44,5
Gao ve ark. ⁶⁴	LNG-RİA ile Norplant II	100 ve 100	1	1,0 ve 0,0	3,0 ve veri yok	90,0 ve 96,0
Suhonen ve ark. ⁶⁵	LNG-RİA ile KOK	94 ve 99	1	0 ve 0	1,2 ve veri yok	80,0 ve 73,0

LNG-RİA’nın kontraseptif etkisinden tek bir mekanizma sorumlu değildir. Bazı kadınlarda sistemik dolaşıma geçen levonorgestrel’in ovülasyonu önleyebileceği

gösterilmiştir.⁶⁶ Ancak ovülasyon inhibisyonunun kontraseptif etkide önemli olmadığı düşünülmektedir.

LNG-RİA'nın kontrasepsiyondaki başarısı tüm yaş gruplarında aynı ve yüksektir. Oysa ki sterilizasyon dahil tüm diğer yöntemlerde genç kadınlarda başarı daha düşüktür. Diğer önemli bir nokta da ektopik gebelik oranlarının çok düşük olmasıdır. Kontraseptif metod kullanmayanlarda ektopik gebelik oranı 2,6/1000 kadın yılıdır.⁶⁷ LNG-RİA için ektopik gebelik oranı 0,6/1000 kadın yılı ve bakırlı RİA kullananlar için ektopik gebelik oranı 0,8-1/1000 kadın yılıdır.⁶⁸

Yapılan çalışmalar LNG-RİA'nın çıkartılmasından sonra fertilitenin hızla geri döndüğünü^{69, 70} ve çıkartıldıktan sonraki ilk 12 ayda kümülatif gebelik oranlarının %96 olduğunu göstermektedir.⁶⁹ LNG-RİA'nın çıkartılması ile bakırlı RİA'nın çıkartılmasından sonra elde edilen gebelik oranları birbirine yakın bulunmuştur.^{45, 70} Araç çıkartıldıktan sonra ilk siklusta gebelik planlanabilir. Oluşan gebelik normaldir ve komplikasyonsuzdur.³³ LNG-RİA ile birlikte gebelik olursa teratojenite (virilizasyon) olasılığı tümüyle ekarte edilemez. Ancak bugüne kadar karşılaşılmış anomalili doğum olmamıştır. Yine de hasta bu konuda bilgilendirilmelidir.

LNG-RİA kullanımı ile anne sütündeki LNG konsantrasyonu ölçülebilir düzeydedir ancak oldukça düşüktür.^{37, 71} Anne sütüne geçen miktarın bebek için risk oluşturması mümkün değildir. Anne sütü miktarı ve kalitesini de etkilemez.²³

2.2.3.2.1.3.2. Menoraji

LNG-RİA kontrasepsiyon amacıyla geliştirilmesine rağmen, kısa dönemde menstrüel kan kaybını azalttığı kanıtlanmıştır.^{72, 73} Esas olarak etkisini endometriumda atrofi oluşturup östrojene cevabı azaltarak gösterir. LNG endometriumdaki östrojen aktivitesini güçlü olarak bloke eder.⁷⁴ LNG kan düzeyleri endometrial östrojen ve progesteron reseptörlerinde down regülasyon yaparak endometriumu dolaşımdaki östradiol'e karşı duyarız hale getirir ve endometrium ovaryan siklusa cevapsız kalır.^{42, 75} Ayrıca levonorgestrel'in prostoglandinler ve diğer sitokinler üzerinde azaltıcı etkisi de hem kanamayı azaltmada hem de dismenore ve premenstruel semptomları gidermede etkilidir.^{22,23}

Barrington ve ark.'nın çalışma sonuçlarına göre LNG-RİA takılan hastaların %80'inde dismenore ve premenstrüel semptomların azaldığı görülmüştür.⁷²

Endometrial proliferasyonu engelleyerek kanamanın süresini ve menstrüel kan kaybını azalttığı bazı çalışmalar ile ispat edilmiştir.^{73, 76, 77} Endometrial kalınlık, luteal fazda ilk 3 ayda 11 mm'den 4,5 mm'ye düşer ve bu sınırdaki kalır.⁴⁴

Endometrium supresyonu, uygulama sonrası sikluslarda menstrüel kanama miktarı ve kanama günlerinde %75'den daha fazla bir azalmaya neden olur. Yapılan ilk randomize çalışmada, ilk yılda kadınların %90'ı menstrüel kanama miktarında ve %30'u dismenore semptomlarında azalma bildirmişlerdir.⁷⁸

Anderson ve Rybo, menstrüel kan kaybının LNG-RİA uygulanmasından 3 ay sonra %86 ve 1 yıl sonra %97 oranında azaldığını göstermişlerdir.⁷⁹

Nilsson ve ark.'nın çalışmasında normal menstrüel kan kaybı olan kadınlarda LNG-RİA kullanımı ile kanamalı gün sayısının azaldığı bulunmuştur.⁸⁰

Menoraji perimenapozal çağıdaki kadınlarda en sık histerektomi nedenidir. LNG-RİA menstrüel kan kaybını etkili bir şekilde azaltarak cerrahi tedaviye alternatif olarak kullanılabilir.^{81, 82, 83} Yapılan maliyet çalışmalarında LNG-RİA'nın histerektomi'den 3 kat daha maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir.^{35, 68, 84}

2.2.3.2.1.3.3. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

LNG-RİA 87 ülkede hormon replasman tedavisinin komponenti olarak kullanılmaktadır. Östrojen replasman tedavisi alan kadınların endometrial hiperplazi ve neoplaziye karşı korunmak amacıyla progestinleri kullanmaları gereklidir.⁸⁵ Östrojen replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda intrauterin levonorgestrel uygulamasının altıncı ayında endometrial hiperplaziye karşı tam koruma sağlandığı ve endometrium supresyonunun 5 yıla kadar sürdüğü görülmüştür.^{86, 87, 88, 89, 90}

2.2.3.2.1.3.4. Tamoksifen tedavisinde

Meme kanserli hastalarda tamoksifen'in 2 yıldan fazla kullanımı, endometrial hiperplaziye neden olabilir. Tamoksifen kaynaklı hiperplazi için alternatif bir tedavi, lokal progesteron ile endometrial dokuyu östrojene yanıtız hale getirmektir. Bu amaçla kullanılan oral progestagenler, hasta uyumunun az olması ve sistemik yan etkiler nedeniyle sık kullanılmamaktadır.^{89, 91}

Lokal olarak uygulanan bir progestagen uterusu yüksek, sistemik dolaşımda düşük konsantrasyonda olacağından yan etkiler de azalacaktır. Buradan yola çıkılarak tamoksifen kullanan meme kanserli hastalarda LNG-RİA insersiyonu yapılarak östrojenin hiperplazi yapıcı etkisinin önlenmesi planlanmıştır. Yine de bu endikasyonla kullanım için yeterince çalışma yoktur ve rutin kullanımda değildir.^{25, 89, 91}

2.2.3.2.1.3.5. Endometriozis

Menorajisi olan ve bu nedenle LNG-RİA insersiyonu yapılan kadınlarda dismenore ve premenstrüel semptomlarında azaldığının görülmesi üzerine LNG-RİA endometriozis tedavisinde de denenmiştir.^{92, 93} Birçok çalışmada LNG-RİA takılan

hastalarda endometriozis odaklarında gerileme laparoskopik olarak gösterilmiştir. Bu hastalarda CA-125 düzeyleri de anlamlı olarak düşmüştür.^{92, 93, 94, 95} Sonuçta LNG-RİA endometriozis tedavisi için de iyi bir seçenektir ancak rutin kullanım için daha fazla çalışma gereklidir.^{95, 96}

2.2.3.2.1.3.6. Adenomyozis

Reproduktif çağıdaki kadınlarda sık görülen menoraji, infertilite ve dismenore nedenlerindedir. Endometrial glandların ve stromanın myometrium içinde ektopik olarak bulunması ve hiperplazisi olarak tanımlanır. Özellikle 4.ve 5. dekatta %1 kadında görülür. Patoloji piyeslerinde ise sıklık %20-35'dir. Kesin tanısı yalnızca operasyon piyeslerinde patolojik olarak konulmakta iken son yıllarda MR ile tanı koymak kolaylaşmıştır.^{97, 98}

LNG-RİA içeriğindeki levonorgestrel ile adenomyozisteki ektopik odakları atrofiye uğratar ve semptomları azaltır. Prospektif bir çalışmada LNG-RİA'nın adenomyozis tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Adenomyozis'i olan ve LNG-RİA insersiyonu yapılan kadınların 1 yıllık takiplerinin sonucunda %92'sinde semptomatik düzelme görülmüştür. Semptomlardaki düzelmelerin hemoglobun ve ferritin konsantrasyonlarında belirgin artışlarla birlikte olduğu tespit edilmiştir.⁷⁸

Bir vaka raporunda ise büyük adenomyozis'li uterusu LNG-RİA kullanımıyla uterus boyutlarında belirgin azalma bildirilmiştir.⁹⁹

2.2.3.2.1.3.7. Myoma uteri

Uterin myomlarla ilgili en sık semptomlar pelvik ağrı ve menorajidir. Myoma uteri'si olan kadınların %40'ında menstrüel kan kaybı 200ml'den fazladır. Bunların sadece %10'unda menstrüel kan kaybı 80-100 ml arasındadır.

Uzun süreli çalışmalar göstermiştir ki hem LNG-RİA hem de diğer sentetik progestinler (ör: depo medroksi progesteron asetat) menstrüel kan kaybını azaltmak gibi yararlı etkiler sağlayabilirler.^{100,101}

Myom oluşumunun patofizyolojisinde östrojenin yanı sıra ; progesteron, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve epidermal growth faktör etkilidir. Levonorgestrel, daha önce de bahsedildiği gibi östrojenin mitojenik aktivitesini durdurmanın yanı sıra epidermal growth faktör ve insülin benzeri büyüme faktörünü de azaltarak endometrial dokuyu atrofiye uğratar. Endometrial hiperplazi ve myom tedavisinde bu mekanizmayla etkili olduğu sanılmaktadır.¹⁰² Ayrıca LNG-RİA uterin arter kan akımını azaltarak myomun küçülmesini sağlar.¹⁰³

Özellikle opere olması mümkün olmayan veya fertilitisini korumak isteyen kadınlarda LNG-RİA, seçilmiş vakalarda myom ve endometrial hiperplazide iyi bir seçenektir.^{95, 96, 102, 103}

Myomların tedaviye yanıtı için submukozal olmamaları gerekir. Kavite içine baskı yapan myomlar LNG-RİA'nın pozisyonunu ve etkinliğini azaltır, hatta kanamayı arttırabilir.^{100, 104}

2.2.3.2.1.3.8. Endometrium Ca ve hiperplazilerde

Endometrial karsinom ve hiperplazilerde tek başına progesteron ile başarılı tedaviler bildiren birçok vaka raporu yayınlanmıştır.

Pike ve ark. progesteron içeren RİA'ların endometrial kanser için insidansı azaltıcı yönde etki ettiğini yayınlamışlardır.¹⁰⁵ Bahamondes ve ark. iyi diferansiye endometrial karsinom ve hiperplazilerde medikal tedavi olarak LNG-RİA kullandıkları üç vaka rapor etmişlerdir. Sonuçlarının Randal ve Kurman'ın 17 endometrial hiperplazili hastanın progesteronla tedavisi ile 16'sında gerileme gördükleri çalışma ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰⁶

Sürekli olarak terapötik dozlarda progestin (progesteron veya levonorgesterol) serbestleştiren intrauterin kontraseptif araçlar kullanılarak endometrial hiperplazilerde %87 oranında tedavi oranı bildirilmiştir.¹⁰⁷

2.2.3.2.1.4. Yan etkiler

LNG-RİA'nın en sık yan etkileri olan kanama paterni değişiklikleri ve overde folikül kisti oluşumu %10 kullanıcıda görülür.⁶⁸

2.2.3.2.1.4.1. Kanama değişiklikleri

LNG-RİA kullanıcılarında tüm muhtemel kanama biçimleri gözlenebilir.²⁶ Lekelenme literatürde ilk aylarda LNG-RİA'nın en sık yan etkisi olarak belirtilir.²⁶ İrregüler menstrüel kanama sadece progesteron içeren tüm uzun etkili kontraseptif metodların kaçınılmaz sonucudur.¹⁰⁸ Kullanım sırasında amenore ve lekelenme tarzı intermenstrüel kanamalar gibi yan etkiler görülmesine rağmen ilaç iyi tolere edilmektedir.^{109, 110}

Lekelenmenin mekanizması, levonorgestrel'in endometrial anjiogenezisi uyarması ve neovaskülarizasyon ve endometrial yüzeyde mozaik alanlar oluşturması olabilir. Bu yeni ve yer yer oluşan damarlanmalar lokal atrofi alanları oluşturarak ilk aylarda spotting tarzında kanamalara neden olurlar. Ayrıca levonorgestrel östradiolü daha az potent olan östrona dönüştüren 17-βhidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesini artırır, bu da kanamaları arttırıyor olabilir.^{111, 112} Lekelenmenin mekanizması için bir

diğer açıklama ise levonorgestrel'in ilk aylarda endometriumda homojen dağılması ve yer yer atrofi odakları ve damarsal değişiklikler yaparak düzensiz dökülmeler oluşturmasıdır.^{26, 41}

Bazı çalışmaların sonuçlarına göre LNG-RİA'nın ilk 3-6 ayda %45,6 oranında lekelenme şeklinde kanamaya yol açarken, 6. aydan sonra %20-35 hastada amenoreye neden olduğu bildirilmiştir.^{111, 112}

Irvine ve ark. çalışmalarında 3 aylık LNG-RİA kullanımı sonrası %53 lekelenme ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir.¹¹³

Lekelenme tarzı anormal uterin kanama nedeniyle bir yıllık takipte aracın çıkartılma oranı %8.9 ile %13.6 arasında değişmektedir.^{77, 114}

Son 90 günde hiç kanamanın olmaması olarak tanımlanan amenore, LNG-RİA kullanımının ilk yılının sonunda kullanıcıların %20-35'inde görülmektedir.^{33, 111, 112} LNG-RİA kullanımı ile birlikte amenore sık rapor edilir fakat hipoöstrojenizm ile birlikte olmayışı avantajdır.

Pakarinen ve ark.'nın çalışmasında LNG-RİA kullanımının 6. ayından sonra 1/3 hastada amenore geliştiği rapor edilmiştir.¹¹⁵

Oligomenore 90 gün boyunca az miktarda kanama olarak tarif edilmiş ve LNG-RİA kullanımının ilk yılının sonunda oligomenore veya amenore görülme oranı %80 olarak bildirilmiştir.^{111, 112}

Andersson ve ark. randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre LNG-RİA kullanan kadınların 5 yıllık takibinde amenore nedeni ile RİA çıkartılması oranı 6-19.7/100 kadın yılı bulunmuştur.⁶³

Hasta amenore konusunda yeterince bilgilendirilmezse amenore tedaviyi bırakmanın en sık nedeni olabilir. Hastalar adet görmediklerinde gebe kalma veya menopoza girme kaygısıyla tekrar başvurumaktadırlar. Hastalar RİA takılırken bu konuda detaylı olarak bilgilendirilmeli ve adet görmemelerinin patolojik olmadığı anlatılmalıdır.

LNG-RİA genellikle amenore veya oligomenore ile birlikte anılsa da Backman ve ark.'nın çalışmasında kadınların %8'i artmış kanama bildirmiştir.¹¹⁶

Birkaç yıldır amenoreik olan kadınlarda dahi aracın çıkartılmasından sonra bir ay içinde normal menstrüasyon görülür. Kadınlara LNG-RİA'nın kontraseptif etkisinin tamamen geri dönüşlü olduğu ve fertilitenin araç çıkarıldıktan sonra hemen geri döneceği anlatılmalıdır.^{22, 26, 72}

2.2.3.2.1.4.2. Geniş ovaryan foliküller

Folikül rüptürü hormonal, nöral ve enzimatik olaylarca kontrol edilir. Matür folikülün rüptürü veya involüsyonu olmadığında kist ile sonuçlanır.¹¹⁸

Sadece progesterona dayalı diğer kontrasepsiyon yöntemlerinde de olduğu gibi LNG-RİA kullanımı sırasında da fonksiyonel over kistleri izlenebilir.^{118, 119, 120} Örneğin progestagen hapları kullananların % 57'sinde ve norplant kullananların % 10'una varan oranlarda fonksiyonel over kisti görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır.¹²¹

LNG-RİA kullanıcılarında kistlerin oluşum mekanizması, ovülasyonun parsiyel supresyonu sonucu ovaryan folikülün gelişmesi ancak çatlayamayarak 1-2 ay persiste etmesidir.^{22, 122, 123}

LNG-RİA'nın ilk kullanım aylarında folikül kisti insidansı %12-30 olarak bildirilmiştir. Bu kistler 3 cm.'yi geçmeyen, basit, ağrı yapmayan ve kendiliğinden kaybolan kistlerdir.^{22, 26, 68} Progestajen ilişkili kistler çoğunlukla kendiliğinden rezorbe olur ve bu nedenle konservatif olarak yönetilmelidirler.^{120,124} Ancak bu kistler bazen 7 cm. çapa ulaşabilirler ve foliküllerin persistan büyümesi dolaşımdaki östrojenlerin yüksek düzeyde bulunması ile ilişkili olabilir.⁶⁸ Büyük kistler basıya bağlı ağrı, hemoraji ve kist torsiyonuna sebep olabilirler

2.2.3.2.1.4.3. Araç ile ilişkili komplikasyonlar

LNG-RİA'nın mekanik etkilerine bağlı, pelvik ağrı ve perforasyon nadirdir. RİA'nın insersiyonu esnasında oluşabilecek uterin perforasyon, myometrium'a penetrasyon veya yanlış ya da yetersiz insersiyon gibi komplikasyonlar ve yönetimi ile ilgili önceki sayfalarda açıklama yapılmış idi.

Aracın ilk takılması esnasında ve sonrasındaki ilk ay içinde pelvik ağrı görülme oranı %18 iken daha sonra bu şikayetlerin tamamen kaybolduğu görülmüştür.⁶⁸

2.2.3.2.1.4.4. PID

Klasik bilgiye göre RİA kullanımı ile PID riski ilişkilendirildiğinde insersiyon yapılan ayda PID riski hafifçe yükselmiş olmasına rağmen ilerleyen aylarda RİA kullanmayanlarla karşılaştırılabilir risk seviyesine düşmektedir.^{125, 126, 127, 174}

LNG-RİA'nın PID riskini KOK'ler kadar azalttığı gösterilmiştir. Bunun nedeni levonorgestrel'in servikal mukusu kalınlaştırarak assendan enfeksiyon geçişini önlemesidir.^{26, 68}

Sivin ve ark.'nın LNG-RİA kullanıcıları ile bakırlı RİA kullanıcılarını karşılaştırarak yaptıkları çok merkezli bir çalışma sonucunda PID, diğer genital enfeksiyonlar, üriner şikayetler, papilloma smear lehinde değişiklikler, benign-malign genital sistem tümörleri her iki grupta da eşit ve düşük bulunmuştur.¹⁰⁰

Geniş randomize bir başka çalışmada ise LNG-RİA kullananlarda 5 yılda kümülatif PID oranı %0,8 olup bu oran bakırlı RİA kullanan gruptan (%2,2) anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.01$).⁶³

2.2.3.2.1.4.5. Hormonal etkiler

LNG-RİA'nın salgıladığı levonorgestrel'in sistemik dolaşıma karışan miktarı düşük olsa da sistemik hormonal yan etkilere neden olabilir. LNG-RİA'nın hormonal yan etkileri genellikle tedavinin başlangıcında daha sık ortaya çıkar ve yumuşak tabiatlıdır.⁶⁸

LNG-RİA yerleştirildikten sonraki ilk birkaç ay içerisinde kullanıcı geçici hormonal yan etkiler (baş ağrısı, ödem, memelerde hassasiyet, duygudurum değişiklikleri, akne ve diğer cilt sorunları) yaşayabilir.³³ Bu hormonal yan etkilerin çoğu LNG'in androjenik etkisi ile oluşuyor olabilir.⁶⁸ Bu hormonal yan etkiler genellikle ilk insersiyon ayında gelişir^{21, 63} ve ilk 6 aydan sonra sıklıkla kaybolur.⁶³

Genel olarak yan etkilerin oranına bakıldığında en sık yan etkilerin oligomenore ve amenore, lekelenme sonra sırasıyla mastalji, over kisti ve kilo artışı olduğu görülür.^{22, 26, 68} Özellikle mastalji ilk aylarda tedaviyi bırakma nedeni olabilir. LNG-RİA'nın mastalji yapmasının nedeni ilk aylarda ovülasyonun parsiyel baskılanması sonucu oluşan fonksiyonel persiste eden over kistlerinin salgıladığı östradioldür.

Kilo değişikliğine yol açtığına dair çalışmalar bulunsa da LNG-RİA ve bakırlı RİA kullanıcıları arasında yapılan randomize çalışmalarda gerçek kiloda değişiklik olmadığı tespit edilmiştir.¹¹²

Andersson ve ark.'nın 3 ay ve 5 yıl takip ettikleri LNG-RİA hastalarındaki subjektif yan etkilerin oranı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: LNG-RİA kullanan kadınlarda 3 ay ve 5 yıllık kullanım ile subjektif yan etkilerin oranı (%)⁶³

YAN ETKİ	3 AY	5 YIL
Bel ağrısı	3,1	1,0
Alt abdominal ağrı	10,5	2,0
Baş ağrısı	2,8	1,6
Bulantı	2,4	0,3
Depresif ruh hali	2,5	0,6
Menstrüel problemler	32,1	6,3
Akne	3,5	1,8
Mastalji	3,1	1,0
Diğer	8,7	3,6

2.2.3.2.1.5. RİA'ların Kontraendikasyonları

RİA kullanımının kontrendike olduğu durumlar Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Rahim içi araç kullanımının kontrendike olduğu durumlar¹²⁸

GENEL	Gebelik
	Akut veya iyileşmemiş servisit (Şu anda veya son 3 ay içerisinde)
	PID, endometrit veya pelvik tüberküloz (Şu anda veya son 3 ay içerisinde)
	Düzensizleşmiş uterus kavitesi
	Uterus veya serviks kanseri
	Tanısı konmamış vaginal kanama
	Ağır bağışıklık yetmezliği (Örn; HIV enfeksiyonu, kemoterapi)
	Birden fazla kişiyle cinsel ilişki kurma veya birden fazla eşi olan kişiyle cinsel ilişki kurma
Bakırlı RİA'ya özel	Uterus kavitesinin <6 veya > 9 cm. olması
	Bakır alerjisi
	Wilson hastalığı
	Ağır anemi
	Menoraji
	Şiddetli dismenore
Progesteronlu RİA'ya özel	Uterus kavitesinin <6 veya > 10 cm. olması
	Ektopik gebelik öyküsü (129,130).
	Diabetes Mellitus (129,130).

2.3. Menstrüel Siklus

Menarştan menapoza kadar olan, üremeye yönelik, her ay tekrarlayan hormonal değişiklikler ve adet kanaması ile karakterize, özellikle genital sistem olmak üzere tüm organizmayı etkileyen siklik değişikliklere menstrüel siklus denir.

Siklusun birinci günü kanamanın başladığı gündür. Siklus ortalama 28 ± 7 gün olup, kanama süresi 5 ± 3 gün, kanama miktarı 20-80 ml. kadardır. Ancak normal şekilde adet gören çok sayıda kadının incelenmesi sonucunda yetişkin kadınların yalnızca yaklaşık olarak üçte iki kadarında siklusların 21-35 gün sürdüğü görülmüştür. Menstrüel siklus bozuklukları ve menstrüel fizyolojinin normalden sapması halinde infertilite, tekrarlayan düşükler ve malignite gibi çeşitli patolojik durumlar ortaya çıkabilmektedir.¹³¹

Siklusun üremeye yönelik 2 hedefi vardır:

- 1.Ovumun matürasyonu ve ovülasyon,
- 2.Fertilize ovum için uterusun hazırlanması.

Normal menstrüasyon için 5 temel koşul gereklidir:

- 1.Hipotalamus'tan pulsatil GnRH uyarısı,
- 2.Hipofiz'den overleri uyaracak kadar gonadotropin salgısı,
- 3.Overlerde folikül olması ve bu foliküllerde östrojen sentezi için gerekli enzimatik reaksiyonların gerçekleşmesi,
- 4.Endometrium'un hormonal uyarılara cevap vermesi,
- 5.Menstrüel kan akımı için genital sistemin normal anatomik yapıda olması.¹³²

2.3.1. Menstrüel siklus fonksiyonel fazları

Menstrüel siklus 4 fonksiyonel faza ayrılarak incelenir:

- 1.Foliküler faz : Yeni foliküllerin gelişimi, büyümesi, matür graaf folikülü oluşumu,
- 2.Ovülatuar faz: Oositin matürasyonu ve salınımı,
- 3.Luteal faz : İmplantasyon için hazırlayıcı hormonları salgılayan korpus luteum'un oluşumu.
- 4.Menstrüel faz: Luteal fazdan foliküler faza geçiş^{133, 134}

Periyodlar arası ortalama süre reproduktif çağda 28 gündür. Ancak adolesan çağ ve menopozal geçiş dönemlerinde anovülatuar sikluslar sonucu bu süre uzayabilir. 28 günlük tipik bir siklusta foliküler ve luteal fazlar eşit uzunluktadır. Aslında luteal faz süre olarak sabittir ve kısa veya uzun sikluslarda değişken olan foliküler fazın süresidir.^{134, 135}

2.3.1.1. Foliküler faz

Siklusun ilk yarısı foliküler faz olarak adlandırılmakta ise de follikülogenez önceki siklusun geç luteal fazında başlar ve menstrüel faz boyunca da devam eder.

Overdeki foliküller 1-2 mm. çapında primordial foliküllerdir ve bunların sadece bir kısmı büyümeye devam edecektir.¹³⁵ Erken antral döneme kadar olan folliküler büyüme hipofizer kontrol altında değildir. Bundan sonra büyümenin devamı ise gonadotropinlerin uyarısına bağlıdır.

Menstrüel siklusun başında kısa bir dönem (erken foliküler dönem) gonadotropin oranı FSH lehine artar ve bu daha sonra büyümeye devam edecek olan 3-7 folikülün seçilmesine (recruitment) yol açar. Bu foliküllerden rastlantısal olarak seçilen bir tanesi matürasyona ulaşır. Bu folikülün en çabuk aromataz ve östrojenik aktivite kazanan folikül olduğu sanılmaktadır. Bu seçim erken foliküler fazda olmakta ve siklusun 5-6.günlerinde tamamlanmaktadır.

Östrojenin negatif geri bildirim etkisi ile periferal FSH sekresyonunu baskılaması sonucu diğer foliküller atreziye uğrar. Foliküler faz gelişmekte olan graaf folikülü tarafından salınan inhibin-B ve östrojen düzeylerindeki progresif artış ile karakterizedir.

Folikül gelişmesi giderek artan östrojen salgısına neden olur, bu da endometriumun proliferasyonunu sağlar. Endometriumun kalınlığı 3-5 kat artar.

Bu dönemde servikal mukus da östrojen etkisi ile bol hacimli, sulu ve esnek bir özellik kazanır, çekince iplik gibi esner, kurutulunca eğrelti otu manzarası gösterir.

Önceki siklusun geç luteal ve menstrüel fazlarında korpus luteumun gerilemesi ve inhibin-A ile östrojen ve progesteron düzeylerindeki ani düşüş menstrüasyondan 2 gün önce FSH salınımında artışa sebep olur. Bunu tek bir folikülün seçimi (5-7.gün.), dominant folikülün matürasyonu (8-12.gün.) ve sonunda ovülasyon (13-15.gün.) izler.

Bu olaylar siklusun foliküler fazını oluşturur ve yaklaşık 13 gün sürer. Bir folikülün preovulatar döneme erişmesi ile sonuçlanır. Ovülasyon için seçilen bu dominant folikül yüksek androjen, östrojen, progesteron ve inhibin-B biyosentez ve sekresyon kapasitesine sahiptir. Foliküler fazın sonuna doğru östrojen ve inhibin'in etkisiyle FSH azalır.^{134, 135}

2.3.1.2. Ovulatuvar faz

Midsiklus LH salınımının tepe noktası tam olarak belirlenemeyeceğinden LH salınımının başlangıcı midsiklustaki hormonal dinamiklerin referans noktası kabul edilir.

Midsiklus salınımının başlangıcından önceki 2-3 gün içinde östrojen düzeylerindeki artışa paralel inhibin, progesteron ve 17- α -hidroksiprogesteron düzeylerinde artış olur.¹³⁴

Graaf folikülünün matürasyonu ile yüksek östrojen konsantrasyonu' na ulaşılır. Östrojenin 200-300 pg/ml düzeylerinde 50 saat kadar kalması ön hipofize pozitif geri bildirim ile etki yaparak LH'nın aniden yükselmesine neden olur. Bu arada östrojen ve FSH foliküler fazın sonuna doğru granülosa hücrelerinde LH reseptör sayısını artırır.¹³⁵

LH salınımı östrojen ve androjen yapımını azaltarak diğer foliküllerin gelişimini engeller. Ayrıca bu günlerde FSH'nın etkisiyle; inhibin, aktivin, follistatin, IGF-1 ve 2, IGF bağlayan proteinler, prostaglandinler, TGF- α ve TGF- β , interlökinler gibi otokrin ve parakrin etki yapan mediatörler de salgılanarak ovülasyonda rol oynarlar.^{134, 135}

Ovülasyon LH yükselmesinin başlangıcından 35-44 saat sonra olur. Normal siklusta LH düzeyleri en yüksek noktaya (surge) östrojenin en yüksek noktaya ulaşmasından yaklaşık 24 saat sonra ulaşır. LH düzeyi en yüksek noktaya ulaştıktan 18-26 saat sonra ovülasyon gerçekleşir. Bundan sonra östrojen düşer ve progesteron yükselir.¹³⁵

2.3.1.3. Luteal faz

Oositin salınması ile başlar. Teka ve granülosa hücrelerinin ovülasyon sonrası luteinizasyonu ile büyük miktarlarda progesteron ve daha az miktarda östrojen sentezlenir.

Endometrium bezleri çok daha bükümlü hal alır, glikojen birikir. Luteal evrenin ilerlemesiyle glikojen vakuelleri hücrenin tabanından lümene hareket eder, bezler salgılarını artırır. Endometrium yüksek derecede vaskülarize olur. Stroma ödemli olur, spiral arterler daha uzar. Progesteron servikal mukusa yoğun, esnek olmayan görüntüsünü kazandırır.

Sekretuar fazın uzunluğu sabit, 14 gündür, menstrüel siklusun uzunluğunda görülen değişiklikler proliferasyon fazının değişikliğindedir.

Progesteron ve östrojenin midluteal fazda maksimum konsantrasyona ulaştığı 4 günlük dönem (20-24gün) sekretuar endometriyumun implantasyona uygun olduğu zamandır, İmplantasyon gerçekleşmezse progesteron, östrojen ve inhibin-A düzeyleri

düŖer ve luteoliz ve korpus luteum oluŖur. Korpus luteum'un sekretuar aktivitesi LH desteğine bağımlıdır. Luteal fazdaki FSH düzeyi tüm siklustaki en düşük seviyeye ulaŖır. Korpus luteumun devamlılığı için FSH gerekli değildir.¹³⁴

2.3.1.4. Menstrüel faz

İzleyen siklusun foliküler gelişiminin başlaması korpus luteum'un regresyonuna bağlıdır. Burada önemli olan inhibin-A düzeyindeki düşüŖle paralel olarak FSH'nın yükselmesidir. Bu olay menstrüel kanamanın başlamasından 2 gün önce başlayarak izleyen siklus için folikül gelişimini başlatır.¹³⁴

Gebelik oluŖmamıŖsa endometrial dokular, hemolize olmuŖ kan, prostoglandinler ve bazı mikroorganizmalar ile birlikte menstrüel kanama olarak dıŖarı atılır.¹³⁴

2.3.2. Menstrüel siklusta endometrial değişiklikler

Endometriyum fonksiyon ve morfolojik yapısına göre iki tabakaya ayrılır:

1-Geçici fonksiyonel tabaka

a-zona kompakta

b-zona spongiosa

2-Bazal tabaka ; Zona spongiosa'nın altında myometriuma komŖudur. Glandlardan ve destekleyici damarlardan oluŖur.

Fonksiyonel tabakadan bazal tabakaya doğru hücrelerin proliferatif aktivitesi azalır. Fonksiyonel tabaka menstrüel siklus boyunca bariz histolojik değişiklikler göstermesine karŖın bazal tabaka minimal değişikliğe uğramaktadır.¹³⁴

Erken proliferatif fazda endometrium kalınlığı 2 mm.'nin altındadır. Bazal tabakadaki hücrelerin mitotik aktivitesi ile siklusun 5.gününde luminal epitelyum tekrar oluŖmaktadır. Sekretuar fazın ortalarında ve sonlarına doğru endometrium 5-6 mm kalınlıkta ve iyi vaskülarizedir. Bu fazın karakteristiği spiral arterlerin oluŖumudur.

Siklusun 20- 22.günlerinde ise (muhtemel implantasyon zamanı) pinopod denilen büyük stoplazmik projeksiyonlar oluŖur.

Endometrial glandların sekretuar aktiviteleri ovülasyondan 6 gün sonra maksimuma ulaŖır. Bu fazda kan damarlarının çevresindeki stromal hücreler büyür ve eozinofilik stoplazmalı hale dönerler, bu değişikliklere pseudodesidualizasyon denir.

Menstrüasyon öncesi endometrium sekretuar aktivitenin azalması ve ekstrasellüler matriksin yıkımı ile büzüŖür. Progesteron ve östrojen çekilmesinin son noktası menstrüasyondur. Menstrüel kanamadan 4-24 saat önce arteriollerin

vasokonstrüksiyonu ile iskemik bir faz görülür. Sonrasında arterioller gevşer ve hipoksik reperfüzyon hasarı meydana gelerek kanama ile sonlanır.^{134,135}

2.4. Ovülasyonun Değerlendirilmesi

Ovülasyonun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler ovülasyonun tahmin ve/veya konfirme edilmesini sağlarlar. Kullanılan bu testler direkt yada indirekt testler olarak ikiye ayrılır.¹³⁶

Direkt test ile folikül rüptürü, laparoskopi veya daha sıklıkla kullanılan yüksek rezolüsyonlu bir USG ile izlenir. Yine transvaginal bir USG (TV-USG) ile ovülatuar bir folikülün kollapsı ve douglas'taki serbest ovülasyon sıvısı tespit edilebilir.¹³⁷

2.4.1. Direkt yöntemler

Direkt metodlar genellikle pahalı ve invazif teknikler olmaları nedeni ile yaygın olarak kullanılmazlar.

2.4.1.1. Ovülasyonun ultrasonografi bulguları

İnsan folikül gelişimi ortalama 0,03 mm.'lik çaptan ovülasyon oluşana kadar 150 günden fazla bir sürede oluşur. 4mm. çapa kadar olan folikül büyümelerinin dinamikleri hala bilinmemektedir.

Dominant folikül genellikle menstrüel siklusun 10.gününde tespit edilebilir. Dominant folikül diğer foliküllerden farklılaşmaya başlar ve 2-3 mm./gün büyür. Bu büyüme devam eder ve ovülasyon döneminde 17-27mm. arasında değişen çapa sahip olur.^{138, 139, 140}

Bir başka kaynağa göre ovülasyon genellikle folikül çapı 21-23 mm. iken gerçekleşmekle birlikte, 17 mm. veya 29 mm. iken de gerçekleşebilir.^{141, 142}

USG ile ovülasyon takibi zor ve pahalı bir yöntem olduğu için ovülasyonun saptanmasında değil, sadece yardımcı üreme teknikleri kullanılan hastaların ovülasyon indüksiyonunun monitorizasyonunda önerilmektedir.

Ovülasyon günü folikül büyümesinin maksimum olduğu gün veya folikül rüptürünün olduğu gün olarak tanımlanır.¹⁴³

Ovülasyon sırasında USG görünümünde aşağıdaki değişiklikler oluşur:

1-Folikül çapında ani düşüş veya kaybolma tahmini ovülasyona %80'den fazla sensitiftir.¹⁴⁴

2-USG ovülasyon öncesi kümülüs ooforus'un varlığını veya corpus luteum'a geçişi gösterebilir.¹⁴⁵ Corpus luteum'a geçiş daha güvenilir ve sık bulunan bir bulgudur.¹⁴⁶

3-Foliküler duvarın düzensizliği folikülden corpus luteum'a geçişi tanımlar ve siklusların %67'sinde folikül rüptürünün ilk gününde tespit edilebilir.

4-Ovülasyondan önce douglas'ta 1-3 ml serbest sıvı görülmesi sıktır. Luteal fazda sıvının miktarı 4-5 ml'den 8ml'ye kadar çıkabilir.¹⁴⁷ Bu sıvı ovülasyon sonrası %77 oranda kolayca görülebilir.¹⁴⁶

Ancak bu bulguların hiçbirisi ovülasyonun USG ile tespiti açısından spesifik değildir.

Ovülasyon sonrası rüptüre folikül kanla dolar ve corpus hemorajikum'u oluşturur. Böylece corpus luteum hipokoik merkezi kaplayan hiperekoik kalın bir yapı olarak görülür.^{148, 149}

Ayrıca USG ile endometrial kalınlık da izlenebilir. Endometrial siklik değişiklikler USG tarafından elde edilebilir ve serum E2,progesteron seviyeleri ve over fonksiyonları ile korele edilebilir.^{150, 151}

Endometrial kalınlık luteal faz boyunca oldukça sabit düzeyde kalır. Bu dönemdeki yavaş büyümenin artan progesteron düzeyleri ile sağlanması muhtemeldir. Endometrium bu dönemdeki E2 seviyesine bakılmaksızın progesteron düşüşlerine oldukça hassastır.¹⁵²

2.4.2.İndirekt yöntemler

İndirekt testlerde ovülasyon'un direkt olarak vizüalizasyonundan ziyade, ovülasyona eşlik eden faktörlerin tespit edilmesi amaçlanmaktadır.

İndirekt testler olarak bazal vücut ısısı grafisi takibi, östrojen ve LH ölçümü (kan, idrar veya tükürük'te), servikal mukus tayini, midluteal progesteron ölçümü ve endometrial biyopsi kullanılabilir.¹³⁶

Bu testlerin yanında hastanın sadece öyküsünden ovülasyon varlığı kesin olmasa dahi tahmin edilebilmektedir. Örneğin, hastanın düzenli (21-35 gün) adet görüyor olması, tek başına %91-97 olguda düzenli ovülasyon varlığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir.¹⁵³ Bununla birlikte irregüler menstrüasyon her zaman anovülasyon anlamına gelmez; bu olguların %73-76'sında ovülasyon var olabilir.

Premenstrüel dönemde memelerde hassasiyet, gerginlik gibi moliminal semptomlar, dismenore, mittelschmerz belirtisi ovülasyonu destekleyen belirtilerdir. Ancak bu durumda bile ovülasyonun doğrulanması gereklidir.

2.4.2.1. Bazal vücut ısısı grafisi takibi

Bazal ısı grafisi için bayan, her sabah yataktan kalkmadan önce ilk iş olarak vücut ısısını derece ile ölçüp, standart bir grafik üzerine kayıt eder. Bu dönemde hastanın sigara içmesi yasaklanmalıdır. Düzensiz uyku sonuçları etkileyebilir.

Ovülasyon ile artan serum progesteronu'nun hipotalamus'taki ısı merkezine uyarıcı etkisi mevcuttur. Retrospektif olarak bakıldığında ovülasyon genellikle ısı yükselmesinden 1 gün önce olmaktadır.

Luteal dönemde vücut ısısı 0,5 derece yükselir. Luteal faz en az 10 gün süren ısı artışı ile karakterizedir. Siklusun iki dönemindeki bu ısı farkı grafide bifazik bir patern oluşmasına neden olur. Hasta adet görür ise ısı tekrar düşer, gebelik var ise ısı yüksek olarak devam eder. Bu nedenle bifazik ısı grafisi ovülasyonu, monofazik ısı grafisi ise anovülasyonu düşündürür.

Bazal ısı grafisi ovülasyonun varlığı hakkında bilgi verir; ovülasyonun kalitesi (luteal faz yetmezliği gibi) hakkında bilgi vermez. Unutulmaması gereken bir nokta da monofazik grafiklerin %10-20'sinde ovülasyon'un olabileceğidir. Ayrıca bazal ısı grafisi ile TV-USG bulguları arasında ancak %30.4 olguda korelasyon görülmüştür.¹⁵⁴

2.4.2.2. Vücut sıvılarında östrojen ve LH ölçümü

Dominant folikülden östrojen salınımının artması ile LH artışı başlar. Ovülasyon LH artmaya başladıktan her zaman olmasa dahi genellikle 34-36 saat sonra ve LH surge'ünden ise 10-12 saat sonra gerçekleşir.^{155, 156}

LH ve/veya östrojenin vücut sıvılarında ölçümü (kan, idrar, tükürük), östrojenin servikal mukus üzerine etkisinin tespit edilmesi indirekt olarak ovülasyon hakkında bilgi verir.

Bu tür kitlerin genel olarak pozitif prediktif değerleri %90 ve negatif prediktif değerleri ise %96 olarak bulunmuştur.¹⁵⁷

Üriner östrojen/LH ölçümünün yalancı negatiflik oranları oldukça yüksektir.¹⁵⁸ Kan östrojen/LH seviyesinin ölçümü ise oldukça yüksek pozitif tanı değerlerine sahiptir.¹⁵⁹

LH tepe noktasını belirleyerek ovülasyonu öngörmeyi amaçlayan kitler piyasaya sürülmüş olmakla birlikte ilişkinin zamanlaması açısından çiftler üzerinde baskı oluşturması ve yüksek maliyetleri nedeni ile rutin kullanımları önerilmemektedir.

2.4.2.3. Midluteal progesteron ölçümü

Mid-geç luteal serum progesteron tayini ovülasyon değerlendirme testleri arasında en iyisidir.

Beklenen menstrüasyondan 7 gün önce alınan örnekte progesteron düzeyinin >18 nmol/l (5,6 ng/ml) olması Dünya Sağlık Örgütü tarafından ovülasyonun indirekt bulgusu olarak kabul edilmektedir.

European Society of Human Reproduction (ESHRE)'ye göre ise bir örnekte >32 nmol/l (10,0 ng/ml) veya en az 5 gün süreyle >16 nmol/l (5,0 ng/ml) değerleri ovülasyon bulgusu olarak değerlendirilmektedir.¹⁶⁰

Adetleri düzensiz olan bir kadın örnek alındıktan sonra 7 gün içerisinde menstrüasyon olmazsa haftada bir defa yeni bir örnek alınarak, midluteal örnek menstrüasyon başlangıcına göre retrospektif olarak belirlenir.

Serum progesteron değeri 3 ng/ml veya altındaki değerler foliküler faz seviyelerini bildirir. Ovülasyon varlığı için kesme değeri 5ng/ml, kaliteli ovülasyon için ise 10-12 ng/ml üzeri değerler kabul edilebilir.

Progesteron korpus luteumda epizodik salındığı için, gerçekte iyi bir ovülasyon olduğu halde sırf şans eseri, örnekleme zamanından kaynaklanan düşük bir değer ile karşılaşılabilir.¹⁶¹ Bu nedenle, iki, tercihen üç ayrı siklustaki değerlere göre karar verilmelidir. Aynı siklusta birden fazla örnekleme yapılması, çoğu zaman ilave katkıda bulunmaz.

2.4.2.4. Endometrial biyopsi

Diğer bir test siklusun 21-24'cü günleri arasında yapılan endometrial biyopsidir. Sekretuar değişiklikler ovülasyonu düşündürür.

Noyes kriterleri' ne göre endometrium günlemesi yapılır (histolojik günleme); değişik referanslar (hastanın bir sonraki adet tarihi, USG, midsiklus serum LH tayini) kullanılarak da endometrial biyopsi yapılma günlemesi (kronolojik günleme) yapılır. Normal olarak histolojik ve kronolojik günlemenin 2 gün içinde uyum halinde olması gerekir. İki günden fazla uyumsuzluk luteal faz yetmezliği açısından düşündürücüdür.¹⁶²

Serum progesteronunda olduğu gibi, endometrial biyopside en az iki, tercihen üç örnekleme ile değerlendirilmelidir. Endometrial biyopsinin en önemli sınırlaması, değerlendirilmesinde önemli ölçüde kişi-içi ve kişiler-arası uyumsuzluğun olabilmesidir. Endometrial biyopsi günümüzde ovülasyonun değerlendirilmesi amacı ile kullanılmamaktadır.^{163,164} Bu nedenle serum progesteron tayini tercih edilmektedir.

3. MATERYAL METOD

Çalışmaya 02.12.2008 ile 01.08.2009 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine kontrasepsiyon istemi ile başvuran 20-35 yaş arası 73 gönüllü kadın dahil edildi. Kontrol grubu olarak da 20-35 yaş arası ovülasyon ile ilgili olmayan şikayetler ile başvuran 22 gönüllü kadın alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri; kontrasepsiyon arzusu olan, düzenli menstrüel siklusu olan, 20-35 yaş arası çalışmaya katılmaya gönüllü kadınlardı.

Çalışmaya alınmama kriterleri; mevcut gebeliği bulunan, ektopik gebelik öyküsü, nulligravida, aktif veya yeni geçirilmiş PID öyküsü bulunan, açıklanamayan vaginal kanama, uterin anomali, endokrin sistem hastalığı, endokrin sistem ile ilgili ilaç kullanımı öyküsü bulunan kadınlar olarak belirlendi.

Çalışma için KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Her hastaya çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışma öncesinde yazılı onay formları imzalatıldı.

Hastaların jinekolojik öyküleri detaylı bir şekilde sorgulandıktan sonra genel fizik muayene ve pelvik muayeneleri yapıldı. Son 1 yıl içinde servikal smear yaptırmamış olgulardan servikal patolojiyi dışlamak amacıyla smear alındı.

Uterus, adneksler ve endometrial kalınlık ölçümü transvaginal ultrasonografi (General Electric alfa- 200,5 MHz endovajinal prob) ile aynı kişi tarafından (Dr.Arpacı H.) değerlendirildi. Endometriyal kalınlık ölçümü aynı kişi tarafından uzun ekseninde en geniş ön-arka çapı ölçülerek yapıldı.

Hastalar iki gruba ayrılarak 38 hastaya LNG-RİA uygulanırken 35 hastaya bakırlı RİA uygulandı. Bütün RİA'lar siklusun beşinci gününde aynı kişi tarafından uygulandı. Hastalara profilaktik antibiyotik verilmedi. Hiçbir hastada lokal veya genel anestezi uygulanmadı. Uygulama öncesi hastalara NSAİ ilaç verildi. Aynı gün hastalardan kan hemoglobin konsantrasyonları' nın ölçümü için 5 cc tam kan alındı. Çalışma süresince hiçbir hastada antianemik madde kullanılmadı, kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmadı.

RİA insersiyonu sonrası hastalar yarım saat dinlendirilip kanama kontrolü ve uygulama sonrası aracın doğru yerleşiminin tesbiti için transvaginal USG yapılarak evlerine gönderildi.

Her iki gruptaki hastalar 1, 2, 3. aylarda siklusun 10-12-14. gününde ve 21.gününde kontrole çağrıldı.

Takiplerde transvaginal USG ile araç kontrol edildi ve endometrial kalınlık yeniden ölçüldü. Endometrial kalınlık ölçümünde kavitedeki araç nedeniyle zorluk mevcuttu ve güvenilir olmadığı düşünöldü.

Yan etkiler detaylı olarak sorgulandı.

10-12-14. gün kontrollerinde transvaginal USG ile ovölasyon takibi yapıldı ve preovulatuvar folikölde ekonegatif yapının kaybolması ya da foliköl çapının >%50 azalması ve douglasta serbest sıvı görölmesi ile ovölasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğı tespit edildi. Kontrollerde >30mm persiste eden kistler'e foliköler kist tanısı kondu.

Siklusun 21.günü veya beklenen menstrüasyondan 7 gün önce serum progesteron, LH, E2, FSH değerleri incelendi. Alınan kan örnekleri heparinize viallerde toplandı ve santrifüj edilerek analiz edilinceye kadar -20 derecede muhafaza edildi. Hormon tetkikleri kemilüminesans yöntemi ile İmmulite 2000 cihazında aynı anda çalışıldı.

Hastanemiz laboratuvarında progesteron düzeyi birimi ng/ml cinsinden hesap edilmektedir. Çalışılan cihazda progesteron için midluteal (Luteal fazın 7-8.günü) normal serum düzeyi %95 central ve median 13,1 ng/ml ile 6,0-24 ng/ml'dir. Serum progesteron değeri 3 ng/ml veya altında değerler foliköler faz seviyelerini bildirir. Ovölasyon varlığı için kesme değer 5 ng/ml, kaliteli ovölasyon için ise 10-12 ng/ml üzeri değerler kabul edilebilir.

FSH için luteal faz normal serum düzeyi %95 central ve median 3,4 mIU/mL ile 1,2-9 mIU/mL'dir

LH için luteal faz normal serum düzeyi %95 central ve median 4,3 mIU/mL ile 0-14,7 mIU/mL'dir

E2 için periovulatuvar faz normal serum düzeyi %95 central ve median 133 pg/mL ile 34-400 pg/mL'dir.

Siklusun 21.günü veya beklenen menstrüasyondan 7 gün önce alınan örnekte progesteron düzeyinin >18 nmol/l (5,6 ng/ml) olması Dünya Sağlık Örgütü tarafından ovölasyonun indirekt bulgusu olarak kabul edilmektedir.

European Society of Human Reproduction(ESHRE)'ye göre ise bir örnekte >32 nmol/l (10,0 ng/ml) veya en az 5 gün süreyle >16 nmol/l (5,0 ng/ml) değerleri ovölasyon bulgusu olarak değerlendirilmektedir.¹⁶⁰

USG ile hormon tetkikleri konfirme edilerek ovaryan fonksiyonun sınıflandırılması Landgren ve Diczfaluzı sınıflandırmasına¹⁷⁸ uygun olarak yapıldı.

Landgren ve Diczfaluzı sınıflandırması:

A tipi ovaryan reaksiyon : Düşük E2 ve P seviyesi, anovulatar (Foliküler aktivite yok, luteal aktivite yok)

B tipi ovaryan reaksiyon: Yüksek E2 ve düşük P seviyesi, anovulatar ama yüksek foliküler aktivite (Foliküler aktivite var, luteal aktivite yok)

C tipi ovaryan reaksiyon: Normal E2 ve düşük P seviyesi, luteal yetersizlik mevcut (Foliküler aktivite var, luteal aktivite yetersiz)

D tipi ovaryan reaksiyon: Normal E2 ve P seviyesi, ovulatar (Foliküler aktivite var, luteal aktivite var)

İstatistiksel analizlerde Ki-kare testi testi, Fisher's Exact Testi ve Kruskal-Wallis varyans analizi yapıldı. Post hoc test olarak Mann-Whitney U testi yapıldı. Tüm testlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Grupların demografik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Grupların demografik özelliklerinin dağılımı

Demografik özellikler (AO±SS*)				
Kriterler	Bakırlı RİA (N:28)	LNG-RİA (N:29)	Kontrol (N:22)	p
Yaş	28,2±3,4	33,2±2,4**	31,1±4,1	0,00
BMI***	27.7±3.7	28,8±6,1**	25,0±3,3	0,01
Gravida	3,1±1,1	2,9±0,9	2,3±1,8	0,15
Parite	2,9±1,0	2,7±0,9	2,0±1,5	0,06

*:Bütün veriler aritmetik ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir.

** : Fark bu gruptan kaynaklanmaktadır

***: BMI: Vücut kitle indeksi

Gruplar, yaş açısından değerlendirildiğinde LNG-RİA grubu, bakırlı RİA ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak ileri yaşa sahipti ($p<0,05$).

Gruplar, BMI açısından değerlendirildiğinde LNG-RİA grubunun BMI’i, bakırlı RİA ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Gruplar arasında gravida ve parite açısından fark yoktu ($p>0,05$).

Olguların yapılan takiplerinde elde edilen 1.2 ve 3. aylardaki endometrial kalınlık ve maksimum folikül büyüklükleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: USG’de endometrial kalınlık ve maksimum folikül büyüklükleri

USG’de endometrial kalınlık ve maksimum folikül büyüklükleri (AO±SS)				
Kriterler (mm.)	Bakırlı RİA(N:28)	LNG-RİA (N:29)	Kontrol (N:22)	p
1.ayda endometrial kalınlık	10,3±3,1	11,2±3,7	11,0±4,1	0,41
2.ayda endometrial kalınlık	11,2±4,2	7,7±3,3*	11,0±4,1	0,00
3.ayda endometrial kalınlık	10,2±3,7	7,9±2,6*	11,0±4,1	0,01
1. ayda maksimum folikül büyüklüğü	12,3±5,9	11,6±8,7	12,9±5,3	0,2
2. ayda maksimum folikül büyüklüğü	12,2±5,4	9,2±9,1*	12,9±5,3	0.00
3. ayda maksimum folikül büyüklüğü	11,6±5,7	9,5±8,9*	12,9±5,3	0.00

* : Fark bu gruptan kaynaklanmaktadır.

Gruplar arasında insersiyondan 2 ay ve 3 ay sonraki folikül gelişimi olan siklularda maksimum folikül büyüklüğünün LNG-RİA grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Bakırlı RİA grubunda 3.ay sonunda endometrial kalınlıkta ilk ay’a göre anlamlı değişiklik izlenmedi.

LNG-RİA grubunun 3 aylık takibinde ise endometrial kalınlıkta insersiyonun 2. ayında anlamlı inceleme görüldü ($p<0,05$). 3. ayda yapılan endometrial kalınlık ölçümünün ise 2. aydaki ölçümle aynı olduğu tespit edildi.

Takiplerde folikül gelişim oranı ve rüptür oranı Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: USG’de folikül gelişim oranı ve rüptür oranı

USG’de folikül gelişim oranı ve rüptür oranı (%)				
Kriterler	Bakırlı RİA (N:28)	LNG-RİA (N:29)	Kontrol (N:22)	p
Folikül gelişim oranı	1.AY:64,3	1.AY:55,2	1.AY:72,7	0,43
	2.AY:67,9	2.AY:31,0*	2.AY:72,7	0,00
	3.AY:60,7	3.AY:41,4	3.AY:72,7	0,07
USG ile rüptür izlenme oranı	1.AY:21,4	1.AY:6,9	1.AY:22,7	0,21
	2.AY:17,9	2.AY:10,3	2.AY:22,7	0,48
	3.AY:21,4	3.AY:10,3	3.AY:22,7	0,42

*: Fark bu gruptan kaynaklanmaktadır

Folikül gelişim oranı yönünden takiplerde bakırlı RİA ve kontrol grubunda anlamlı fark izlenmedi. LNG-RİA grubunda ise takibin 2. ayında folikül gelişim oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Takipte laboratuvar bulguları Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10: Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları**(AO±SS)				
Kriterler	Bakırlı RİA (N:28)	LNG-RİA (N:29)	Kontrol (N:22)	p
1.ay progesteron	5,3±6,0	2,4±3,7*	5,0±4,9	0,02
2.ay progesteron	4,1±4,2	2,0±3,6*	5,0±4,9	0,02
3.ay progesteron	4,7±4,5	3,2±4,2	5,0±4,9	0,31
1.ay FSH	4,2±2,6	4,6±2,8	4,4±2,7	0,91
2.ay FSH	4,8±2,5	5,6±2,9	4,4±2,7	0,18
3.ay FSH	4,4±2,0	5,9±3,3*	4,4±2,7	0,04
1.ay LH	6,7±5,3	5,1±3,6	5,5±4,3	0,22
2.ay LH	5,8±3,4	5,0±2,8	5,5±4,3	0,65
3.ay LH	4,7±3,4	5,7±3,8	5,5±4,3	0,62
1.ay E2	113,8±69,3	118,8±67,3	113,1±73,1	0,37
2.ay E2	128,7±64,4	90,6±53,8*	135,1±73,0	0,02
3.ay E2	111,9±48,0	100,9±45,3	135,1±73,0	0,14

* : Fark bu gruptan kaynaklanmaktadır.

** : Hormon tetkiklerinde progesteron için ng/ml, FSH ve LH için mIU/mL ve E2 için pg/mL biriminden ölçüm yapılmıştır.

Gruplar arasında insersiyondan 1 ay ve 2 ay sonraki menstrüel siklusta LNG-RİA grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük progesteron değerleri tespit edildi ($p<0,05$).

Gruplar arasında insersiyondan 3 ay sonraki menstrüel siklusta LNG-RİA grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek FSH değerleri tespit edildi ($p<0,05$).

Gruplar arasında insersiyondan 2 ay sonraki menstrüel siklusta LNG-RİA grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük E2 değerleri tespit edildi ($p<0,05$).

3 aylık takip sonrası toplam siklulardaki ovaryan fonksiyon tipinin dağılım oranı Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Ovaryan fonksiyonun dağılım oranı

3 aylık takipte toplam ovaryan fonksiyonun dağılım oranı (Landgren ve Diczfaluzı sınıflandırmasına göre)				
Kriterler	A tipi ovaryan reaksiyon oranı(%)	B tipi ovaryan reaksiyon oranı(%)	C tipi ovaryan reaksiyon oranı(%)	D tipi ovaryan reaksiyon oranı(%)
Bakırlı RİA	35,7	23,8	21,4	19,0
LNG-RİA *	56,3	23,0	9,2	11,5
Kontrol	27,3	31,8	18,2	22,7

*: Fark bu gruptan kaynaklanmaktadır

3 aylık takip sonrası toplam siklulardaki ovaryan fonksiyon tipinin dağılım oranına bakıldığında her üç grup arasında anlamlı fark izlendi ($p=0,03$). Bu fark LNG-RİA grubundan kaynaklanmakta idi. Tüm siklularda bakıldığında D tipi ovaryan reaksiyon oranı LNG-RİA grubunda bakırlı RİA grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%11,5 vs %19,0) ($p<0,05$).

3 aylık takip boyunca bakırlı RİA ve LNG-RİA hastalarında görülen şikayetler Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Şikayetler

Bakırlı RİA ve LNG-RİA hastalarında görülen şikayetler (%)		
	Bakırlı RİA (N:28)	LNG-RİA (N:29)
Şikayeti yok	82,1	48,3
Anormal uterin kanama	10,7	
Amenore		6,9
Hipomenore		13,8
Dismenore	7,1	
Lekelenme		20,7
Depresyon		6,9
Over kisti		3,4

İnversiyon başlangıcındaki ve 3 ay sonraki Hb değerlerindeki değişimler Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: Hb düzeylerindeki değişimler

LNG-RİA ve Bakırlı RİA inversiyonu yapılan kadınlarda inversiyon öncesi ve inversiyondan 3 ay sonra bakılan Hb (gr/dl) değerleri (AO±SS)			
	İnversiyon öncesi	İnversiyondan 3 ay sonra	p
Bakırlı RİA (N:28)	11,3±0,6	11,6±0,5	0,09
LNG-RİA (N:29)	11,4±0,7	12,0±0,6*	0,00

*: Fark bu gruptan kaynaklanmaktadır

İnversiyondan 3 ay sonraki Hb değerlerindeki artış LNG-RİA grubunda bakırlı RİA grubuna göre anlamlı olarak yüksek olarak tespit edildi ($p<0.05$).

LNG-RİA grubundan 1 hastada bicornis uteri tespit edilmesi ve 1 hastanın papsmear kontrolünün ASC-US olarak rapor edilmesi nedeni ile RİA inversiyonu uygulanmadı ve çalışmadan çıkartılarak istatistiksel analizlere dahil edilmediler.

LNG-RİA grubundan 7 hasta ve bakırlı RİA grubundan 5 hasta kontrollere gelmediği için çalışmadan çıkartıldı ve istatistiksel analizlere dahil edilmediler.

LNG-RİA grubundan 1 hastanın kasık ağrısı şikayeti oldu yapılan muayene ve tetkikler sonrası subakut PID tanısı ile tedavi verildi ve çalışmanın 1. ayında RİA ekstrakte edilerek gruptan çıkartıldı (%3,1).

Bakırlı RİA grubundan 2 hasta (%6,6) ve LNG-RİA grubundan 1 hastanın (%3,1) takiplerde kanamalarının yoğun olması nedeni ile çalışmanın ilk ayında RİA ekstrakte edildi.

İlk ay içinde çeşitli nedenlerle RİA ekstraksiyonu yapılan veya takiplerde ulaşılamayan toplam 9 LNG-RİA ve 7 bakırlı RİA olgusu ovülasyon tespiti için yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak değerlendirilmelere alınmadı.

Olguların takibinde LNG-RİA ve Bakırlı RİA uygulanan hiçbir hastada gebelik gözlenmedi.

3 aylık takipte LNG-RİA grubundan 2 hastanın amenore şikayeti oldu (% 6,9). Hastalar bu konuda araç takılırken detaylı olarak bilgilendirildiğinden yalnız 1 hasta 3. ayın sonunda çalışmanın bitmesi sonrası amenore nedeniyle aracı çıkarttırmak istedi.

Bakırlı RİA grubundan 3 hastanın ilk insersiyon yapılan ayda menstrüasyon esnasında önceki menstrüel kanamalara göre daha fazla olan kanama şikayetleri oldu (%10,7). Bakırlı RİA grubundan 2 hastada insersiyon öncesine göre artan dismenore şikayeti oldu (%7,1). Ancak hastaların hiçbirisinde RİA çıkartılması isteği olmadı ve takipte 3. ayın sonunda bu şikayetlerinin azaldığı tespit edildi.

Bizim çalışmamızda LNG-RİA ile ilgili görülen en sık hormonal yan etki depresif ruh hali idi (%6,9).

LNG-RİA grubundaki 1 hastada insersiyonun ilk ayında 5cm. çaplı unilateral over kisti izlendi (%3,4). Takiplerde 2.ayın sonunda kistin spontan olarak kaybolduğu gözlemlendi.

LNG-RİA insersiyonu yapılan hastaların 6'sında (%20,7) lekelenme şikayeti oldu ve bu şikayet LNG-RİA kullanımı sonucu ortaya çıkan en sık şikayet idi.

5. TARTIŞMA

LNG-RİA jinekolojide son yıllardaki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmalar LNG-RİA'nın güçlü kontrasepsiyon etkinliğinin yanında; menoraji, endometrial hiperplaziler, hormon replasman tedavisi, endometriozis, adenomyozis gibi klinik durumlarda da etkili tedavi sağladığını göstermiştir.^{8, 9, 72, 93, 103} Ayrıca dismenore, premenstruel semptomlar ve pelvik enfeksiyonlar üzerinde azaltıcı etkisi olması, etkilerinin araç çıkarıldıktan sonra kaybolması ve endometrial atrofi gelişen kadınlarda bile 3 ay içinde menstrüel siklusun yeniden başlaması önemli avantajlardır.^{95, 103}

Yapılan çalışmalarda LNG-RİA kullanımının ilk yılında bazı kadınlarda ovaryan fonksiyon supresyonu görülmüştür. Ovaryan fonksiyonu olan kadınlarda da çoğu siklus ovulatar bulunmuştur.^{29, 47, 50, 165}

Luukkainen ve ark. ile Guillebaud ve ark.'nın yaptıkları iki farklı çalışmada LNG-RİA'nın overler üzerinde minör etkisi olduğu ve LNG-RİA kullanımının ilk yılından sonra siklusların %85'inin ovulatar olduğunu belirtilmiştir.^{33, 166}

Nilsson ve ark. 4 yıldır LNG-RİA kullanan 20 kadında ovulatar fonksiyonları değerlendirmişler ve eğer tepe progesteron konsantrasyonu > 2 ng/ml alınırsa %75 oranında ovulasyon gözleneceğini eğer tepe progesteron konsantrasyonu > 5 ng/ml alınırsa %63 oranında ovulasyon gözleneceğini bildirmişlerdir. E2 konsantrasyonlarının ise anlamlı fark göstermediğini belirtmişlerdir.⁴⁷

Xiao ve ark.1 yıl boyunca 10 LNG-RİA hastasının serum LH, E2, progesteron düzeylerini takip etmişler ve 29 siklusun %55'inin anovulatar olduğunu bildirmişlerdir.²⁴ Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada USG ile ovülasyonu konfirme etmemişlerdir.

Barbosa ve ark.4 yıldan uzun süre LNG-RİA kullanan 12 kadın ile Nova-T kullanan 9 kadının'ın ovulatar fonksiyonlarını USG ve hormon düzeyleri ile konfirme ederek araştırmışlar. Bu çalışmanın sonucunda LNG-RİA kullanan kadınlarda progesteron düzeylerine göre %88 siklus ovulatar olarak izlenmiş ancak normal folikül gelişimi ve rüptürü bu ovulatar siklusların sadece %53'ünde izlenmiştir.¹⁶⁷ Bu çalışmada ayrıca LNG-RİA kullananlar ile Nova-T kullananlar arasında preovulatar E2, LH ve midluteal progesteron düzeylerinde LNG-RİA kullanıcılarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda LNG-RİA grubunda insersiyondan 2 ay sonraki menstrüel siklusta diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük E2 değerleri tespit edildi (p<0,05).

Bu çalışmaların yanında LNG-RİA'nın foliküler gelişimi ve oosit kalitesini azaltmadığını ve oosit donörlerinde kontraseptif araç olarak kullanılabilceğini bildiren yayınlar mevcuttur.¹⁶⁸

Bakırlı RİA kullanan kadınlardaki ovaryan fonksiyonlar ile ilgili olarak Paul ve ark.'nın çalışmalarında 1 yılı aşkın bir süre takip edilen bakırlı RİA kullanıcıları ile geniş bir kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak FSH, LH, E2, midsiklus progesteron düzeylerinde ve ovulatuar fonksiyonlarda, foliküler matürasyon, ovülasyon zamanı, corpus luteum fonksiyonunda fark olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada bakırlı RİA'nın hipotalamo-hipofizer sistem üzerinde etkisinin olmadığı fakat bakırlı RİA'nın endometrium üzerinde erken menstrüel kanamaya yol açan endometrial etkisinin olduğu ve bu etkinin uygulamadan sonraki ilk siklusta daha fazla olduğu belirtilmiştir.¹⁶⁹

Bizim çalışmamızda da bu bulgular ile uyumlu olarak bakırlı RİA kullanan grup ile kontrol grubu arasında FSH, LH, E2, midluteal progesteron düzeyleri, sikluslarda folikül gelişim oranı, maksimum folikül büyüklüğü, endometrial kalınlık değişimleri ve ovülasyon oranları açısından anlamlı fark izlenmedi. Olguların 3 aylık takipleri boyunca bakırlı RİA kullanan 3 hastanın (%10,7) menstrüel kanamada insersiyon öncesindeki menstrüel kanamaya göre artma olması şikayeti oldu.

LNG-RİA kullanan kadınlarda ölçülen plazma östradiol ve progesteron düzeyleri LNG-RİA kullanan kadınlarda genellikle normal ovulatuar siklus olduğunu göstermektedir.^{24, 28}

LNG-RİA kullanımının ilk aylarında daha fazla anovulatuar siklus gelişebilir ve bununla beraber serum E2 seviyeleri normal seviyelerdedir.^{33, 166} Bu etkinin LNG-RİA kullanımının ilk aylarında serum LNG düzeylerinin yüksek seyretmesinden dolayı olabileceği belirtilmiştir.⁶⁸

Jarvela ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada LNG-RİA kullanan ve over kisti gelişen kadınların, normal overe sahip kadınlardan daha yüksek ortalama plazma E2 düzeyine sahip oldukları bulunmuştur. Ayrıca ortalama serum LNG konsantrasyonları over kisti olan kadınlarda daha yüksek olma eğilimindeydi.¹²²

Xiao ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da benzer şekilde geniş persiste foliküllerin yüksek E2 düzeyleri ile birlikte olduğu bulunmuştur.¹⁷⁰

Bizim çalışmamızda da over kisti gelişen bir olgudaki siklusta da E2 düzeyi 261 pg/mL olup diğer siklusa oranla yüksek bulunmuştur.

Bu bulgular LNG-RİA'nın hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks üzerine hafif bozucu etki yaparak gonadotropin sekresyonunu azalttığı, folikül gelişimini durdurduğu ve böylece bazı hastalarda ovülasyona engel olduğu teorisi ile uyumludur.^{122, 123}

Bizim çalışmamızda da LNG-RİA kullanıcılarında Landgren ve Diczfaluzay sınıflamasına göre ovülasyon ile uyumlu reaksiyon tipi olan D tipi ovaryan reaksiyon oranı bakırlı RİA kullanıcılarına göre anlamlı olarak düşük bulundu (%11,5 vs %19,0) ($p<0.05$). Ayrıca LNG-RİA kullanıcılarında D tipi ovaryan reaksiyon oranı kontrol grubuna göre de anlamlı olarak düşük bulundu(%11,5 vs %22,7) ($p<0.05$).

Bizim çalışmamızda LNG-RİA kullanımının 2. ayında foliküler gelişim oranı bakırlı RİA kullanıcılarına ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Jarvela ve ark. takip ettikleri 27 LNG-RİA kullanıcılarında ortalama progesteron konsantrasyonlarının düşük olduğunu tespit etmişlerdir.¹²² Jarvela ve ark. bu çalışmalarında serum progesteron düzeyinin >20 nmol/l (6,2 ng/ml) olduğu durumlarda daha sık ovülasyon ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir.

Nilsson ve ark.'nın yaptıkları çalışmada LNG-RİA kullanıcılarının kontrol grubuna göre menstrüel siklularda luteal fazlarının daha uzun olduğu ve pik progesteron düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir.¹⁷¹

Bizim çalışmamızda da LNG-RİA grubunda insersiyondan 1 ay ve 2 ay sonraki menstrüel siklusta diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük progesteron değerleri tespit edildi ($p<0,05$)

LNG-RİA insersiyonu yapılan kadınlarda LNG'in endometrial gelişimi baskıladığı ve endometrial kalınlığı azalttığına dair bir çok yayın mevcuttur.^{50, 122, 172}

Bizim çalışmamızda LNG-RİA grubunun 3 aylık takibinde endometrial kalınlıkta insersiyonun 2. ayında diğer gruplara göre anlamlı incelmeye görüldü ($p<0,05$). LNG-RİA grubunun 3. ayda yapılan endometrial kalınlık ölçümünün ise 2. aydaki ölçümle aynı olduğu tespit edildi.

Geniş ve çok merkezli Avrupa çalışmasında 1821 LNG-RİA ve 937 bakırlı RİA kullanıcısı 1 yıl takip edilmiş ve LNG-RİA grubunda (%0,1) bakırlı RİA grubuna göre (%1) anlamlı derecede düşük oranda istenmeyen gebelik olduğu görülmüştür.⁵¹

Bizim çalışmamız süresince olguların hiçbirisinde gebelik gözlenmedi.

LNG-RİA kullanıcılarında tüm muhtemel kanama biçimleri gözlenebilir. Bununla birlikte total amenore oluşan kadınların çoğunda ovülasyon devam eder. Lekelenme literatürde ilk aylarda LNG-RİA'nın en sık yan etkisi olarak belirtilir.²⁶

LNG-RİA ilk 3-6 ayda %45,6 oranında lekelenme şeklinde kanama yaparken,6.aydan sonra %20-35 hastada amenore görülür.^{111, 112} Bakırlı RİA kullanıcılarında ise LNG-RİA kullanıcılarına göre daha ağır ve daha uzun süren menstrüel kanamalar izlenmiştir.^{21, 60, 63}

Bizim çalışmamızda LNG-RİA insersiyonu yapılan hastaların 6'sında (%20,7) lekelenme şikayeti oldu ve bu şikayet LNG-RİA kullanımı sonucu ortaya çıkan en sık şikayet idi.

Literatürde kontrasepsiyon amacı ile LNG-RİA kullanan kadınlarda amenore 90 günde kanama olmaması olarak tanımlanmış ve kullanımın 1 yılının sonunda yaklaşık olarak %20-35 oranında amenore geliştiği bildirilmiştir.^{33, 111, 112}

Nilsson ve ark. LNG-RİA'nın ovaryan fonksiyonlar üzerinde nadir ve zayıf bir etkisinin olduğunu ve insersiyon sonrası amenorenin endometrium'a lokal etkisinden kaynaklandığını bildirmişlerdir.⁴⁷

Amenore ovülasyonu göstermek açısından yetersiz bir bulgudur ve menstrüel kanama paterni ne plazma LNG konsantrasyonu ne de ovaryan fonksiyonla ilişkili değildir.^{28, 124, 170, 172}

Andersson ve ark.'nın randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre LNG-RİA kullanan kadınların 5 yıllık takibinde amenore nedeni ile RİA çıkartılması oranı 6-19.7/100 kadın yılı bulunmuştur.⁶³

Bizim çalışmamızda 3 aylık takipte LNG-RİA grubundan 2 hastanın amenore şikayeti oldu (%6,9). Hastalar bu konuda araç takılırken detaylı olarak bilgilendirildiğinden yalnız 1 hasta 3. ayın sonunda çalışmanın bitmesi sonrası amenore nedeniyle aracı çıkarttırmak istedi. Amenore nedeni LNG-RİA'nın çıkartılması oranı %3,1 bulundu.

Nilsson ve ark.'nın çalışmasında dismenorenin LNG-RİA kullanan kadınlarda (%35) bakırlı RİA kullanan kadınlara oranla (%9) anlamlı derecede yüksek oranda azaldığı bulunmuştur ($p<0.005$).¹⁷³

Bizim çalışmamızda LNG-RİA uygulanan hiçbir hastada dismenore şikayeti gözlenmedi. Bakırlı RİA insersiyonu yapılan hastaların 2'sinde (%7,1) dismenore şikayeti oldu ancak 3. ayın sonunda bu şikayetlerinde azalma izlendi.

Aracın takılması sırasında yoğun vaginiti olan hastalarda assendan enfeksiyon açısından dikkatli olmak gerekir.

Klasik bilgiye göre RİA kullanımı ile PID riski ilişkilendirildiğinde insersiyon yapılan ayda PID riski hafifçe yükselmiş olmasına rağmen ilerleyen aylarda RİA kullanmayanlarla karşılaştırılabilir risk seviyesine düşmektedir.^{125, 126, 127, 174}

Sivin ve ark. 7 yıl devam eden çalışmalarında PID oranlarının bakırlı RİA kullanıcıları ile LNG-RİA kullanıcıları arasında belirgin fark göstermediğini bildirdiler.⁵⁵

Geniş randomize bir çalışmada LNG-RİA kullananlarda 5 yılda kümülatif PID oranı %0,8 olup bu oran bakırlı RİA kullanan gruptan (%2,2) anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.01$).⁶³

Bizim çalışmamızda bakırlı RİA grubunda hiç PID izlenmedi. LNG-RİA grubunda ise 1 hastaya subakut PID gelişmesi nedeni ile RİA ekstraksiyonu yapıldı (%3,1).

Sadece progesterona dayalı kontrasepsiyon yöntemlerinde de olduğu gibi LNG-RİA kullanımı sırasında da fonksiyonel over kistleri izlenebilir.^{118, 119, 120} Kist oluşumunun mekanizması daha öncede bahsedildiği gibi ovülasyonun parsiyel baskılanması ve oluşan foliküllerin çatlamayarak persiste etmesidir. Bu kistler tehlike oluşturmayan ve kendiliğinden kaybolan benign kistlerdir.^{22, 122, 123}

Robinson ve ark. çalışma sonuçlarına göre 50 kullanıcıda 6 hafta-12 ay takip sonrası LNG-RİA ile ilişkili olarak %12'lik bir işlevsel over kisti insidansı bildirilmiştir.¹¹⁸

Jarvela ve ark. çalışmalarında LNG-RİA kullanıcılarında ilk 3 aylık takip sonrası %30 oranda ovaryan kist izlediler.¹²²

Population Cuonsil çalışmasında LNG-RİA kullanan kadınlar ile bakırlı RİA kullanan kadınlar karşılaştırılmış ve over kisti oranı LNG-RİA için 1,2/100 kadın yılında ve bakırlı RİA için 0,4/100 kadın yılı bulunmuştur.⁶⁰

Bu kistler bazen 2-7 cm çapa ulaşabilirler ve foliküllerin persistan büyümesi dolaşımdaki östrojenlerin yüksek düzeyde bulunması ile ilişkili olabilir.⁶⁸

Bizim çalışmamızda 1 hastada 5cm. çapta ovaryan kist gelişti (%3,1) ve takipte 2.ayın sonunda spontan rezolüsyon izlendi.

LNG-RİA'nın salgıladığı levonorgestrel'in sistemik dolaşıma karışan miktarı düşük olsa da sistemik hormonal yan etkilere neden olabilir. LNG-RİA'nın hormonal yan etkileri genellikle tedavinin başlangıcında daha sık ortaya çıkar ve yumuşak tabiatlıdır.⁶⁸ Kullanıcı LNG-RİA yerleştirildikten sonraki ilk birkaç ay içerisinde sıklıkla da ilk insersiyon ayında kilo artışı ve geçici hormonal yan etkiler (baş

ağrısı,ödem,memelerde hassasiyet, duygudurum değişiklikleri,akne,hirsutismus ve diğer cilt sorunları) ile karşılaşılabılır.^{21, 33, 63, 68} Bu hormonal yan etkilerin çoğu LNG'in androjenik etkisi ile oluşabilir⁶⁸ ve ilk 6 aydan sonra sıklıkla kaybolur.⁶³

Bizim çalışmamızda LNG-RİA insersiyonu uygulanan 2 hastada görülen depresif ruh hali en sık hormonal yan etki idi. (%6,6).

LNG-RİA için devamsızlık oranı diğer uzun etkili kontraseptif yöntemlerde de olduğu gibi yaşla azalır.^{60, 63, 116} Değişik çalışmalarda LNG-RİA için tedaviye devam oranı %80-95 arasında bildirilmiştir.^{52, 95, 175}

Avrupa çok merkezli çalışmasında tüm yan etkilerden dolayı ilk yılda bırakma hızı bakırlı RİA kullanan kadınlarda % 0.1 iken LNG-RİA kullanan kadınlarda % 2.7 olarak bildirilmiştir.⁵¹ Avrupa çok merkezli çalışmasında hormonal nedenlerden dolayı LNG-RİA'ı bırakma oranı her yıl artmış ve 3 yılda kümülatif olarak %6.4 olmuştur. Bu oran bakırlı RİA kullanan kadınlardaki bırakma oranı olan %0.6'dan oldukça büyüktür. Çalışma 5. yıla devam ettiğinde hormonal nedenlerden dolayı bırakma oranı LNG-RİA kullananlarda %8.4, bakırlı RİA kullananlarda %1.1 olmuştur.⁵¹ 5 yılda LNG-RİA kullanımının bırakılması için dört neden gösterilmiştir. Depresyon %2.9, akne %2.3, başağrısı %1.9 ve kilo alımı %1.5.

Backman ve ark. 17.360 kullanıcı üzerinde yaptıkları çalışmalarında LNG-RİA ya bağlı en sık devamsızlık nedenleri olarak kanama bozuklukları ve ağrıyı göstermişlerdir.¹¹⁶

Bir başka çalışmada LNG-RİA kullanımının ilk yılı sırasında hormonal nedenlerden dolayı bırakma oranı %0.7 bulunmuştur ve bu oran, bakırlı RİA kullananlardan farklı değildir.⁵⁹

Bizim çalışmamızda hormonal nedenlerle LNG-RİA'nın bırakılması izlenmedi.

LNG-RİA insersiyonu öncesinde verilen bilgi hastada memnuniyeti artırır ve bırakma oranını azaltır.¹⁷⁶ Hasta ile yapılan görüşmede menstrüel paternin değişebileceği, ilk 3 ayda ortaya çıkan ve gittikçe azalan düzensiz lekelenmeler ve hafif kanamaların olabileceği, total kanama volümünün gittikçe azalacağı, ilk 1 yılda yaklaşık olarak %20-35 kadında amenore görülebileceği, kanamanın kesilmesinin veya azalmasının hormonal bozulmanın göstergesi olmadığı ve LNG-RİA'nın çıkartılmasından sonraki ilk ay içinde normal menstrüel kanamanın geri döneceği anlatılmalıdır.¹⁷⁷

Bizim çalışmamızda LNG-RİA uygulanan hastalar içinde; 1 hastaya kanamalarının artması nedeni ile 1 hastaya subakut PID gelişmesi nedeni ile ve 1 hastaya da amenore şikayeti nedeni ile RİA ekstraksiyonu yapıldı. Böylece LNG-RİA için toplam devamsızlık oranı %10,3 olarak bulundu. Bakırlı RİA insersiyonu yapılan hastalarda ise 2 hastaya kanamalarının artması nedeni ile RİA ekstraksiyonu yapıldı. Böylece bakırlı RİA için devamsızlık oranı %7,1 bulundu.

6.SONUÇ

Bu çalışma LNG-RİA'nın kullanımının ilk aylarında ovülasyon üzerine anlamlı derecede etkisi olduğunu ortaya koydu. Bu etki LNG-RİA'nın kontraseptif etkinliğinde intrauterin çevre dışında da mekanizmaların olduğunu göstermektedir. Ovulasyon inhibisyonu LNG-RİA'nın kontraseptif gücünü arttırmaktadır.

Daha önce yapılmış çalışmalar ile beraber değerlendirildiğinde bizim düşüncemiz LNG-RİA insersiyonu yapılan ilk aylarda serum LNG düzeyinin sonraki aylara göre yüksek seyretmesi nedeni ile ovülasyon inhibisyonu'nun bu aylarda sık olabileceği ancak zamanla düşen serum LNG konsantrasyonları neticesinde ovülasyon sıklığının herhangi bir kontraseptif metod kullanmayan kadınlar ile aynı seviyeye yükseleceği yönündedir. Ancak bu hipotezin doğrulanması ve istatistiksel değişkenlerinin tespiti için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- 1984 Uluslar arası Nüfus Konferansı Raporu
http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m1282/is_v36/ai_3560425(en son 25.12.2007 tarihinde erişilmiştir)
- 2- Bilgel N. Aile Hekimliği, Medikal Tıp 2006; (1) 691.
- 3- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, Ankara, Türkiye.
- 4- Özvanş ŞB. Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması, Aile Planlamasında Temel Bilgiler Kitabı, İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı Yayınları 1997; 1-4.
- 5- Unluoglu I, Ayrancı U. Turkey in need of family medicine. Primary Care 2003;3:988-994.
- 6- Dilbaz BÖ, Çalışkan E, Öztürk N, et al. Maternal mortality rate in a referral center in Turkey;1996-2001. Gynecol Obstet Reprod Med 2005;11:23-6.
- 7- Erkaya S, Sipahi T, Kutlar İ, Kara F. Ankara Zübeyde Hanım Doğumevinde 10 yıllık (1983-1992) Maternal Mortalite. T Klin Jineköl Obst 1994;4:96-9.
- 8- Fortergill DJ, Brown VA; Hillas. Histological sampling of the endometrium-a comparison between formal curetage and pipelle sample, Br.J Obstet. Gynecol.1982; 99 : 779-80.
- 9- Market and Research International (MORI) Women's health in 1990. Market Opinion and Research International, 1990. (research study conducted on behalf of Parke-Davis Laboratories)
- 10- Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi, Prof. Dr. M. Nedim ÇİÇEK, Prof. Dr. Cemalettin AKYÜREK, Doç. Dr. Çetin ÇELİK, Doç. Dr. Ali HABERAL, 2004, sf:790.
- 11- Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi, Prof. Dr. M. Nedim ÇİÇEK, Prof. Dr. Cemalettin AKYÜREK, Doç. Dr. Çetin ÇELİK, Doç. Dr. Ali HABERAL, 2004, sf:791.
- 12- Rowe Pj: Resarch on İntrauterine Devices. Annual Technical Report 1991. Geneva, Switzerland, Special program of research. (Development and research training in Human Reproduction. WHO,1992,p.127)
- 13- Sivin I, Schmidt F : Effectiveness of IUDs: A review. Contraception 1987;36:55.
- 14- Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi, Prof. Dr. M. Nedim ÇİÇEK, Prof. Dr.

- Cemalettin AKYÜREK, Doç. Dr. Çetin ÇELİK, Doç. Dr. Ali HABERAL, 2004, sf:566.
- 15-Huber SC, Piatrow PT, Orlans B, Dommer G. Intrauterine devices. Popul Reports. 1975; B (2).
- 16-Derrişoğlu AA, Bulut A, Fincancıoğlu N, ve ark. Aile planlaması klinik uygulama el kitabı. İnsan Kaynaklarını Geliştirme Vakfı, Nobel Tıp Kitapları Ltd. Şti. İstanbul,1995.
- 17- Jinekoloji, Prof. Dr. Turgay ATASÜ, Prof Dr. Sezai ŞAHMAY, 2000 sf:689.
- 18-Grewal M, Burkman RT. Contraception and family planning. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, Ninth Edition içinde.(Ed. DeCherney AH, Nathan L. McGraw-Hill Company. New York 2003; 631-650)
- 19-Nelson AL. The intrauterine contraceptive device. Obstet Gynecol Clin N Am2000;27(4):723-40.
- 20-Alvarez F, Brache V, Fernandez E. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. Fertil Steril 1988; 49:768-72.
- 21-Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, et al. Five years experience with levonorgestrel releasing IUD. Contraception 1986; 33:139-48.
- 22-Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin releasing intrauterine systems. Seminars in Reproductive Medicine 2001; 19: 355-63.
- 23-Dr.Pirjo Inki; Schering/Europeon Business , Product profile and latest developments ;2005.
- 24-Xiao B, Zhou L, Ahang X, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. Contraception 1990; 41: 353-62.
- 25- McGavigan J.C, Cameron I.T. The Mirena levonorgestrel system. Drugs of today 2003; 39: 973-84.
- 26-Backman T, Benefit-Risk Assesment of the levonorgestrel system in contraception. Department of Obstet. And Gynecology, Tuku University Hospital, Turku, Finland. 2004; 27:1185-1204.
- 27-Mishell DR Jr. Intrauterine devices. In: Bardin CW, ed. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. St Louis : Mosby ; 1997: 285-92.
- 28- Luukkainen T. Levonorgestrel releasing intrauterine device. Ann NY Acad Sci 1991 ; 626: 43-9.
- 29-Ratsula K, Toivonen J, Lahteenmaki P, et al. Plasma levonorgestrel levels and ovarian function during the use of a levonorgestrel releasing intracervical

- contraceptive device. *Contraception* 1989; 39 (2): 195-204.
- 30-Mirena Extended CCDS Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany. 29th April 2008.
- 31-Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, et al. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel releasing IUD. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 529-36.
- 32-Jia M, Zhou L, Ren S, et al. Serum SHBG levels during normal menstrual cycle and after insertion of levonorgestrel-releasing IUD. *Adv Contracept* 1992; 8: 33-40.
- 33-Luukkainen T, Lâhteenmâki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *AnnMed* 1990; 22 (2): 85-90.
- 34-Pakarinen P, Lâhteenmâki P, Rutanen EM. The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone-binding globulin, insulin and insulin-like growth factor binding protein-1. *Ada Obstet Gynecol Scand* 1999 ;78(5): 423-8.
- 35-Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrol-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. Randomised trial-5-year follow up. *JAMA* 2004; 291: 1456-63.
- 36-Kiilholma P, Makinen J, Vuori J. Bladder perforation: uncommon complication with a misplaced IUD. *Adv Contracept*. 1989; 5: 47-9.
- 37-Heikkila M. Puerperal insertion of a copper-releasing and a levonorgestrel releasing intrauterine contraceptive device. *Contraception* 1982; 25: 561-72.
- 38-Lahtenmaki P, Allonen H, Kulmala Y. Endocervical cytological smear abnormalities (Papanicolaou class 3-4) during use of levonorgestrel intrauterin device and copper intrauterin device (Nova-T). *Leiaras Study Report*. 1991; 1206-9.
- 39-Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Matsuo H, Spitz IM, Johansson E. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001; 16: 2103-8.
- 40-Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Matsuo H, et al. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on the endometrium and the relevance to the management of menorrhagia caused by uterine leiomyoma and adenomyosis. In Maruo T, Barlow D, Mardon H and Kennedy S (eds). *Cell and Molecular Biology of endometrium in Health and Disease*. Osaka Soeisha, Osaka, Japan 2001; 193-207.
- 41-Philips V, Graham CT, Maneks, McClyogage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology. *J Clinical Pathology* 2003; 56: 305-7.

- 42-Silverberg SG, Haukkamao M, Arko H, et al. Endometrial morphology during long term use of levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol. Pathol* 1986; 5: 235-41.
- 43-Jones RL, Critchley OD. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Human Reproductive* 2000; 15: 162-72.
- 44-Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, et al. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Human Reprod.* 1995; 10: 2390-4.
- 45-Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992;46:575-84.
- 46- Brechin S, Cameron ST, Paterson AM. Intrauterine polyps-a cause of unscheduled bleedig in women using the levonorgestrel intrauterine system. *Case Report.Human Reprod.* 2000;15: 650-2.
- 47-Nilsson CG, Lahteenmaki PL, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrheic and menstruating users of a levonorgestrel- releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984; 41: 52-5.
- 48-Nilsson CG, Kostiainen E, Ehnholm C. Serum lipids highdensity-lipoprotein cholesterol in women on long-term sustained low dose intrauterine device treatment with levonorgestrel. *Int J Fertil* 1981; 26(2): 135-7.
- 49-Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The postmenopausal estrogen/progestin intervention study; primary outcome in adherent women. *Maturitas* 1997; 27: 261-74.
- 50-Pakarinen PI, Suvisaari J, Luukkainen T, et al. Intracervical and fundal administration of levonorgestrel for contraception: endometrial thickness, patterns of bleeding and persisting ovarian follicles. *Fertil Steril* 1997; 68: 59-64.
- 51-Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa. Effective contraception with the levonorgestrel intrauterine device. 12 month report of an Europeon multicenter study. *Contraception* 1987; 36: 169-79.
- 52-Sivin I, Alvarez F, Mishell DR, et al. Contraception with two levonorgestrel rod implants: a five-year study in the United States and Dominican Republic. *Contraception* 1998; 58: 275-28.
- 53-Fraser IS, Tiitiren A, Affandi B, et al. Norplant: consensus statement and background review. *Contraception* 1998; 57: 1-9.

- 54-Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years's comparative experience of levonorgestrel and copper releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 261-4.
- 55-Sivin, I., Stern, J., Coutinho, E. et al. Prolonged intrauterine contraception: A seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg20) and the Copper T380 Ag IUDs. *Contraception* 1991, 44: 473-80.
- 56-Scholten P, Christiaens GCML, Alsbach GPJ, et al. Clinical experience with a levonorgestrel intrauterine device. In: Scholten PC, editor. *The levonorgestrel IUD: clinical performance and impact on menstruation [thesis]*. Utrecht: University Hospital, 1989: 71-84.
- 57-Thiery M, Van der Pas, Delborge W, et al. Das levonorgestrel intrauterin pessar. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1989;49:186-8.
- 58-Dubuisson JB, The Mirena Study Group, Mugnier E. Acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system after discontinuation of previous contraception: results of a French clinical study in women aged 35 to 45 years. *Contraception* 2002;66: 121-8.
- 59-Sivin I, Alvarez F, Diaz J. Intrauterine contraception with copper and with levonorgestrel: a randomized study of the Tcu380Ag and levonorgestrel 20mcg/d devices. *Contraception* 1984;30:443-56.
- 60-Sivin I, El Mahgoub S, McCarthy T, et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20mcg/day (LNg 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomised study. *Contraception* 1990; 42: 361-78.
- 61-Indian Council of Medical Research. Task force on IUD: randomized clinical trial with intrauterine devices (levonorgestrel) intrauterine device (LNG), CuT 380Ag, CuT 220C and CuT 200B: a 36-month study. *Contraception* 1989; 39: 37-52.
- 62-Nilsson CG, Luukkainen T, Diaz J, Allonen H. Intrauterine contraception with levonorgestrel: a comparative randomised clinical performance study. *Lancet*. 1981 Mar 14;1(8220 Pt 1):577-80.
- 63-Andersson K, Odling V, Rybo F. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (NovaT) IUDs during five years of use: a randomised comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56-72.
- 64-Gao J, Wang S-I, Wu S-C, et al. Comparison of the clinical performance, contraceptive efficacy and acceptability of levo norgestrel-releasing IUD and

- Norplant-II implants in China. *Contraception* 1990; 41: 485-94.
- 65-Suhonen S, Heikinheimo O, Tikka M, Haukkamaa M. The learning curve is rapid in medical termination of pregnancy first year results from the Helsinki area. *Contraception* 2003 Mar;67(3):223-7.
- 66-Stubblefield PG. Family planning. *Novak's Gynecology içinde: Mass publishing ,Egypt,1996,227-278.*
- 67-Franks AL, Beral V, Cates W Jr, Hogue CJ: Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am. J. Obstet Gynecol.* 163 (4 Pt.1),1120-1123(1990).
- 68-Ware RS, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system: long-term contraception and therapeutic effects. *Future Medicine.* 2005; 2: 171-1828 .
- 69-Belhadj H, Sivin I, Diaz S, et al. Recovery of fertility after use of the levonorgestrel 20mcg/d or Copper T 380Ag intrauterine device. *Contraception* 1986; 34: 261-7.
- 70-Sivin I, Stern J, Diaz S, et al. Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant capsules, Norplant II rods, or levonorgestrel-releasing or copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices. *Contraception* 1992; 166: 1208-13.
- 71-Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T. Contraception with a levonorgestrel-releasing IUD: effect on lactation and child development. In: Zatzuchni GI, Goldsmilt A, Shelton JD, et al., editors. *Long-acting contraceptive delivery systems.* Philadelphia (PA): Harper and Row, 1984: 368-77.
- 72-Barrington JM, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 614-16.
- 73-Nagrani R, Bowen-Simpkins P, Barrington JM. Can the levonorgestrel intrauterine system replace surgical treatment for the management of menorrhagia? *BJOG* 2002; 109 (3): 345-47.
- 74-Zhu P, Liu X, Luo H, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod.* 1999 Apr;14(4):970-5.
- 75-Pakarinen PI, Lähteenmäki P, Lehtonen E, Reima I. The ultrastructure of human endometrium is altered by administration of intrauterine levonorgestrel. *Hum Reprod.* 1998 Jul;13(7):1846-53.
- 76-Singer A, Ikomi A. Successful treatment of fibroids using an intrauterine progesterone device. *Int JGynecol Obstet* 1994; 46: 55.
- 77-Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot

- study. *Contraception* 2002; 65: 325-28.
- 78-Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68: 426-9.
- 79-Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel releasing intrauterin device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:690-4.
- 80-Nilsson, C.G., Lahteenmaki, P. and Luukkainen, T. Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel-IUD. *Contraception*. (1980a) 21,225-233.
- 81-National Evidence-Based Clinical Guidelines. The management of menorrhagia in Secondary Care. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists, London.
- 82-Banu NS. Alternative medical and surgical options to hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(3): 431-49.
- 83-Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J. Open randomised study of use levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *Brit. Med J* 1998; 316: 1122-6.
- 84-Varma R, Sinha D, Gupta Janesh K. Non-contraceptive use of levonorgestrel-releasing hormone system-a systematic enquiry and overview. 2005; (1): 10-24.
- 85-Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitte D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-12.
- 86-Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A five year follow up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone repllacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 76: 969-73.
- 87-Sturdee DW, Rantala ML, Colav JC, et al. For the multicenter invastigators. The acceptability of a small intrauterine progestogen releasing system for continuous combined hormone therapy in early postmenapausal women. *Climacteric* 2004; 7: 404-411.
- 88-Wildemeersch D, Janssens D, Weyer S. Continuous combined parenteral estrogen substitution and intrauterine progestogen delivery: the ideal HST combination? *Maturitas* 2005; 51:207-214.
- 89-Panay N, Studd J. Progestagens intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Human Reprod. Update* 1997; 3: 159-71.

- 90-Boon J, Scholten PC, Oldenba A, Heintz PM. Continuous intrauterine progesterone compared with cyclic oral progesterone administration in perimenopausal HRT. Elsevier 2003; 46: 69-77.
- 91-Whitehead MI, Hillard TC. The role and use of progestagens. Obstet. Gynecol. 1990; 75: 59-76.
- 92-Vercellini P, Frontoni G, DeGiorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. Fertil Steril 2003; 80: 305-9.
- 93-Petta CA, Ferrioni RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel releasing intrauterine device and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. Human Reprod. 2005; 20: 1993-8.
- 94-Gomes MK, Ferriani RA, Silva JC, et al. The levonorgestrel releasing intrauterine device and endometriosis staging. Fertil Steril. 2006; 87: 1-5.
- 95-Hickey M, Farquhar M. Update on treatment of menstrual disorder. MJA .2003; 178: 625-29.
- 96-Hurskainen R, Paavonen J. Levonorgestrel releasing intrauterine device in the treatment of heavy menstrual bleeding. 2004; 16: 487-90.
- 97-Farguhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. Elsevier 2006;1-14.
- 98-Ezaki K, Mofoyomo H, Sasaki H. Immunohistological localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis. Obstet. Gynecol. 2001; 98: 815-819.
- 99-Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Contraception 1999;60:173-5.
- 100-Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 mcg/d and the copper T cu 380Ag intrauterine contraceptive devices: A multicenter study. Fertil Steril 1994;61:70-7.
- 101-Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-fung S, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: A multicenter case-control study. Br J Obstet Gynecol 1996; 103:909-14.
- 102-Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel releasing intrauterine device on uterine myomas in a Renal Transplant patient. Elsevier. 1999; 60: 52-53.
- 103-Gregorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel

- releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79: 1194-98.
- 104-Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-Fung S, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: A multicentre case control study. *Br J Obstet. Gynecol.* 1996; 103: 909-14.
- 105-Pike MC (1990) Reducing Cancer risk in women through lifestyle mediated changes in hormone levels. *Cancer Detect Prev* 14:595-607.
- 106-Bahamondes L, Ribeiro-Huguet P, Cursino de Andrade K, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 580-2.
- 107-Perino A, Quartararo P, Catinella E, et al. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Acta Eur Fertil* 1987;18:137-40.
- 108-d'Arcangues C, Odland V, Fraser IS. Dysfunctional uterine bleeding induced by exogenous hormones. In: Alexander NJ, d'Arcangues C, editors. *Steroid hormones and uterine bleeding.* Washington AAAS Press; 1992. p. 81–105.
- 109-Mercurio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, et al. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception* 2003; 67: 277-80.
- 110-Pengdi Z, Xiaoqun L, Hongzhi L, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod* 1999; 14 (4): 970-75.
- 111-Nilsson C, Allonen H, Diaz S. Two years experience with two levonorgestrel intrauterine device; a randomized comparative performance study. *Fertil Steril* 1983; 39: 187-92.
- 112-Rönnerdag M, Odling V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel releasing system. *Acta Obstet Gynaecol. Scand* 1999; 78: 716-21.
- 113-Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, et al. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 592-8.
- 114-Diaz J, Bahamondes L, Monteiro I, et al. Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in Campinas, Brazil. *Contraception* 2000; 62: 59-61.
- 115-Pakarinen PI, Toivonen J, Luukkainen T. Therapeutic use of the LNG IUS and counselling. *Semin Reprod Med* 2001; 18: 365-72.

- 116-Backman T, Huhtala S, Blom T, et al. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17 360 users. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 335-9.
- 117-Shaaban MM, Segal S, Salem HT, et al. Sonographic assessment of ovarian and endometrial changes during long-term Norplant use and their correlation with hormonal levels. *Fertil Steril* 1993;59: 998–1002.
- 118-Robinson G, Bound W, Kubba A, et al. Functional ovarian cysts associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Br J Fam Plann* 1989; 14: 131-2.
- 119-Hatasaka H. Implantable levonorgestrel contraception: 4 years of experience with Norplant. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 859-71.
- 120-Chi I-C. The progestin-only pills and the levonorgestrel-releasing IUD: two progestin-only contraceptives. *CI Obstet Gynecol* 1995; 38: 872-89.
- 121-Tayaub Y, Adams J, Jacobs H. Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen only oral contraception. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:1003-9.
- 122-Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel intrauterine device on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Human Reprod.* 1998; 13: 3379-83.
- 123-Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, et al. Progestin receptor isoforms and prostoglandine dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel intrauterine device. *Human Reprod.* 1998; 13: 1210-7.
- 124-Sturridge F, Guillebaud J. Gynaecological aspects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 285-9.
- 125-ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 59, January 2005. Intrauterine device. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105(1):223-32.
- 126-Mishell DR. Intrauterine devices: mechanisms of action, safety and efficacy. *Contraception* 1998; 58: 45S-53S
- 127-Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000; 356: 1013-20.
- 128-Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi, Prof. Dr. M .Nedim ÇİÇEK, Prof. Dr. Cemalettin AKYÜREK, Doç. Dr. Çetin ÇELİK, Doç. Dr. Ali HABERAL, 2004, sf:796.
- 129-Nelson AL, Sulak P: IUD patient selection and practice guidelines. *Dialogues in*

- Contraception, 1998;5:10.
- 130-Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi, Kontraseptif Yöntemler, Cilt II, Sağlık Bakanlığı, Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara, 2000.
- 131-Berek JS. Novak Jinekoloji. In: Palter SF, Olive DL, eds. Üreme fizyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; Bölüm II:159.
- 132-Atasu T, Şahmay S. Jinekoloji. 2 Baskı 2001. Nobel Tıp Ktb. Bölüm 10; syf: 153-168, Bölüm 31; syf: 453-463.
- 133-Çiçek N, Mungan T. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji 2007. Güneş Ktb. Kısım 5, Bölüm 85 ;syf: 833-85 , Bölüm 86; syf: 965-973.
- 134-Beksaç S, Hassa H, Ayhan A. Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji. 2006. Nobel Tıp Ktb. Cilt 1. Bölüm 3a, syf: 65-83 , Bölüm 3b, syf: 83-95.
- 135-Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L, Temel Kadın Hast. ve Doğum Bilgisi. 1996. Güneş Ktb. Bölüm 6-1; syf: 1109-1119.
- 136-Vermesh M, Kletzky OA, Davajan V, Israel R. Monitoring techniques to predict and detect ovulation. Fertil Steril 1987; 47:259-64.
- 137-Brannstrom M, Zackrisson D, Hagstrom HO, et al. Preovulatory changes of blood flow in different regions of the human follicle. Fertil Steril 1998; 69:435-42.
- 138-Bakos O, Lundkvist O, Wide L, Bergh T. Ultrasonographical and hormonal description of the normal ovulatory menstrual cycle. Acta Obstet Gynecol Scand 1994; 73:790-796.
- 139-de Crespigny L, O'Herlihy C, Robinson H. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. Am J Obstet Gynecol 1981;139:636-9.
- 140-Katz E. The luteinized unruptured follicle and other ovulatory dysfunctions. Fertil Steril 1988;50:839-850.
- 141-Kerin JF, Edmonds DK, Warner GM, et al. Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:81-90.
- 142-O'Herlihy C, de Crespigny LC, Lopata A, et al. Preovulatory follicle size: comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. Fertil Steril 1980;34:24-26.
- 143-Pearlstone AC, Surrey ES. The temporal relation between the urine LH surge and sonographic evidence of ovulation: determinants and clinical significance.

- Obstet Gynecol 1994; 83:184–187.
- 144-Leader A, Wiseman D, Taylor PJ. The prediction of ovulation: comparison of the basal body temperature graph, cervical mucus score, and real-time pelvic ultrasonography. *Fertil Steril* 1985; 43:385–388.
- 145-Lenz S. Ultrasonic study of follicular maturation, ovulation and development of corpus luteum during normal menstrual cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:15–19.
- 146-Ecochard R, Marret H, Rabilloud, et al. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91:59–64.
- 147-Nichols JE, Steinkampf MP. Detection of free fluid by transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 1993; 21:171–174.
- 148-Bakos O, Lundkvist O, Wide L, Bergh T. Ultrasonographical and hormonal description of the normal ovulatory menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:790–796.
- 149-Lyons EA, Gratton D, Hamington C. Transvaginal sonography of the normal pelvic anatomy. *Radiol Clin North Am* 1992; 30:663–665.
- 150-Fleischer AC, Kalemeris GC, Machin JE, et al. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1986; 5:445–452.
- 151-Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25–40 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:202–207.
- 152-de Ziegler D, Bouchard P. Understanding endometrial physiology and menstrual disorders in the 1990s. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5:378–388.
- 153-Collins J. Diagnostik Assessment of the Infertile Female Partner. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1988;11:6-42.
- 154-Guida M, Tommaseli GA, Palomba S, et al. Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program. *Fertil Steril* 1999;72:900-904.
- 155-World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17 β luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:383-390.
- 156-Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;57:792-796.

- 157-Grinsted J, Jacobsen JD, Grinsted L, et al. Prediction of ovulation. *Fertil Steril* 1989;52:388-393.
- 158-O'Connor JF, Kovalevskaya O, Birken S, et al. The expression of the urinary forms of human luteinizing hormone beta fragment in various populations as assessed by a specific immunoradiometric assay. *Hum Reprod* 1998; 13:826-35.
- 159-Anderson RA, Eccles SM, Irvine DS. Home ovulation testing in a donor insemination service. *Hum Reprod* 1996; 11:1674-7.
- 160-European Society for Human Reproduction and Embryology. Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum Reprod* 1996;11:1775-807.
- 161-Filcori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human; evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984;73:1638-1647.
- 162-Balasz J, Creus M, Marquez M, Burzaco I, Vanrell JA. The significance of luteal phase deficiency on fertility: a diagnostic and therapeutic approach. *Hum Reprod* 1986; 1:145-7.
- 163-Batista MC, Cartledge TP, Merino MJ, et al. Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function. *Fertil Steril* 1993;59(2):294-300.
- 164-Shoupe D, Mishell DR, Lacarra M, et al. Correlation of endometrial maturation with four methods of estimating day of ovulation. *Obstet Gynecol* 1989;73(1):88-92.
- 165-Nilsson, C.G., Lahtenmaki, P.L., Luukkainen, T., Robertson, D.N. Sustained intrauterine release of levonorgestrel over five years. *Fert Ster* 1986, 45: 805-7.
- 166-Guillebaud J: The levonorgestrel intrauterine system: a clinical perspective from the UK. *Ann. NY Acad. Sci.*997,185-193(2003).
- 167-Barbosa I, Bakos O, Olsson S-E, et al. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42:51-66.
- 168-Kailasam C, Akande V, Gordon UD (2005) Levonorgestrel hormone releasing intrauterine system (Mirena®) as a contraceptive in egg donors: case report. *J Assist Reprod Genet* 22(3):137–140.
- 169-Brenner PF, Mishell DR Jr. Progesterone and estradiol patterns in women using an intrauterine contraceptive device. *Obstet Gynecol.* 1975 Oct;46(4):456-9.
- 170-Xiao BL, Zeng T, Wu S, Xiao N. Effect of levonorgestrel releasing intrauterine device on hormonal profiles and menstrual pattern after long term use.

- Contraception 1995;51:359–65.
- 171-Nilsson, C.G.Lahtenmahi, P. Robertson, D.N. and Luukkainen, T. Plasma concentrations of levonorgestrel as a function of the release rate of levonorgestrel from medicated intrauterine devices. *Acta Endocrinol (Kbh.) in pres.*
- 172-Barbosa I, Olsson SE, Odland V, et al. Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. *Adv Contracept* 1995; 11: 85-95.
- 173-Nilsson CG, Luukkainen T, Diaz J, Allonen H. Clinical performance of a new levonorgestrel-releasing intrauterine device. A randomized comparison with a nova-T-copper device. *Contraception*. 1982 Apr;25(4):345-56.
- 174-Tsanadis G, Kalantaridou N, Kaponis A, et al. Bacteriological cultures of removed intrauterine devices and pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2002; 65: 339-42.
- 175-French RS, Cowan FM, Mansour D. Levonorgestrel intrauterine device (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *Br J Obstet. Gynaecol* 2000; 107: 1218-25.
- 176-Backman T, Huhtala S, Luoto R, et al. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 608-13.
- 177-Nilsson CG, Lähtenmäki P. Recovery of ovarian function after the use of a d-norgestrel-releasing IUD. *Contraception*. 1977 Apr;15(4): 389-400.
- 178-Landren BM, Diczfaluzy E. Hormonal effects of the 300mcg norethisterone (NET) minipill. 1. Daily steroid levels in 43 subjects during a pretreatment cycle and during the second month of NET administration. *Contraception*. 1980;21: 87-113.