



T.C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ANORMAL UTERİN KANAMA NEDENİ İLE MİRENA
UYGULANAN HASTALARDA UTERİN ARTER,
RADİAL ARTER VE SPİRAL ARTER DOPPLER
PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hanifi ŞAHİN

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN

HATAY – 2014

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ANORMAL UTERİN KANAMA NEDENİ İLE MİRENA
UYGULANAN HASTALARDA UTERİN ARTER,
RADİAL ARTER VE SİRİAL ARTER DOPPLER
PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hanifi ŞAHİN

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**Tez Adı: Anormal Uterin Kanama Nedeni İle Mirena Uygulanan
Hastalarda Uterin Arter, Radial Arter ve Spiral Arter Doppler
Parametrelerin İncelenmesi**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Hanifi ŞAHİN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof.Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Yrd. Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ.....
2. Doç.Dr. Kenan Serdar DOLAPÇIOĞLU.....
3. Yrd.Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN.....

I. İÇİNDEKİLER

| | |
|-----------------------------------------------------------|------|
| II. TABLO LİSTESİ..... | IV |
| III.ŞEKİL LİSTESİ..... | V |
| IV. RESİM LİSTESİ..... | VI |
| V. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ..... | VII |
| VI. İTHAF..... | VIII |
| VII. TEŞEKKÜR | IX |
| VIII. ÖZET..... | X |
| IX. ABSTRACT..... | XII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Menstrüel Siklusun Fizyolojisi..... | 3 |
| 2.1.1. Proliferasyon Fazı | 4 |
| 2.1.2. Sekresyon Fazı | 5 |
| 2.1.3. Menstrüasyon Fazı | 5 |
| 2.2. Anormal uterin kanamalarda sınıflama (11) | 6 |
| 2.3. Anormal uterin kanamalarda terminoloji | 8 |
| 2.4. Progestin Salgılayan İntrauterin Sistemler | 10 |
| 2.4.1. Levonorgestrel Salgılayan İntrauterin Sistem | 10 |
| 2.5. Klinik Kullanımda Mirena | 20 |
| 2.5.1. Kontrasepsiyon için LNG-RIA..... | 20 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.2. Ağır Menstruel Kanamada LNG-RİA | 22 |
| 2.5.3. Hormon Replasman Tedavisinde LNG-RİA | 23 |
| 2.5.4. Tamoksifen Tedavisinde LNG-RİA | 24 |
| 2.5.5. Endometriyozis tedavisinde LNG-RİA | 24 |
| 2.5.6. Adenomyozis Tedavisinde LNG-RİA | 26 |
| 2.5.7. Leiomyoma Tedavisinde LNG-RİA..... | 27 |
| 2.5.8. Endometrial Hiperplazide LNG-RİA | 28 |
| 2.5.9. Erken-Evre Endometrium Kanseri ve LNG-RİA | 29 |
| 2.5.10. Yan etkiler | 30 |
| 2.6. Uterin Arter Doppleri | 31 |
| 2.6.1. Tek Boyutlu (spektral) Yöntem..... | 33 |
| 2.6.2. İki Boyutlu Yöntem..... | 33 |
| 2.6.3. Hareket Tespitinde Tek Boyutlu Yöntemler Renkli Dalga (CW) Doppler | 33 |
| 2.6.4. Kesikli Dalga (PW) Doppler: | 33 |
| 2.6.5. Demodülasyon:..... | 34 |
| 2.6.6. Spektral Analiz: | 34 |
| 2.6.7. Doppler Spektrumu: | 34 |
| 2.7. Hareket Tespitinde İki Boyutlu Yöntemler | 35 |
| 2.7.1. Renkli Dupleks Yöntemi: | 35 |
| 2.7.2. Power Doppler veya İntensite Yöntemleri | 35 |
| 2.7.3. Doppler Spektrumunun Analizi..... | 36 |
| 2.8. Vasküler Anatomi Ve Doppler Parametreleri | 38 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 43 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 4. BULGULAR..... | 47 |
| 4.1. Mirena Uygulananlarda Kanama Miktarının Değerlendirilmesi | 49 |
| 4.2. Uterin Arter,Radial Arter Ve Spiral Arter Doppler İnceleme Sonuçları. | 52 |
| 5. TARTIŞMA | 67 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 74 |
| 7. KAYNAKLAR | 76 |

II. TABLO LİSTESİ

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Çalışmaya Katılan Olguların Demografik Bilgileri..... | 48 |
| Tablo 2:Aylık Ped Sayısının Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi . | 49 |
| Tablo 3:Kanama Gün Sayısının Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi | 50 |
| Tablo 4: Endometrium Kalınlığının Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi..... | 51 |
| Tablo 5: Uterin Arter Doppler Parametrelerinin Değerlendirilmesi | 52 |
| Tablo 6: Sağ Ve Sol Uterin Arter P1 Ve R1 0. Ve 12. Aylardaki Karşılaştırılmaları . | 55 |
| Tablo 7:Radial Arter Doppler Parametrelerinin Dağılımı | 58 |
| Tablo 8:Spiral Arter Doppler Parametrelerinin Değerlendirilmesi..... | 59 |
| Tablo 9: Hemoglobin Ve Hematokrit Ölçümlerinin Değerlendirilmesi | 61 |
| Tablo 10: Pıhtılaşma Parametrelerinin Değerlendirilmesi..... | 62 |
| Tablo 11:Uterus Ve Over Volümlerinin Değerlendirilmesi..... | 64 |

III. ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil - 1. Lng-Ria'nın Etki Mekanizması..... | 12 |
| Şekil - 2. Mirena'nın Yerleşimi | 14 |
| Şekil - 3. Doppler Sonografinin Prensibi | 32 |
| Şekil - 4. Demografik Verilerin Grafikselsel Dağılımlı..... | 48 |
| Şekil - 5. Aylık Kullanılan Ped Sayısı Miktarı Karşılaştırılması..... | 49 |
| Şekil - 6. Kanama Gn Sayısı Karşılaştırılması..... | 50 |
| Şekil - 7. Endometrium Kalınlığının 0. Ve 12.Ayda Dağılımlı | 51 |
| Şekil - 8. Sağ Ve Sol Uterin Arter Pı'nın 0. Ayda Karşılaştırılması | 53 |
| Şekil - 9. Sağ Ve Sol Uter Pı'nın 12. Ayda Karşılaştırılması..... | 53 |
| Şekil - 10. Sağ Ve Sol Uterin Arterin Rı'nın 0. Ayda Karşılaştırılması..... | 54 |
| Şekil - 11. Sağ Ve Sol Uterin Arterin Rı'nın 12. Ayda Karşılaştırılması..... | 54 |
| Şekil - 12. Sağ Uterin Arter Pı'nın 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı..... | 56 |
| Şekil - 13. Sol Uterin Arter Pı'nın 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı | 56 |
| Şekil - 14. Sağ Uterin Arter Rı'nın 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı | 57 |
| Şekil - 15. Sol Uterin Arter Rı'nın 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı | 57 |
| Şekil - 16. Radial Arter Pı' Nın 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı..... | 58 |
| Şekil - 17. Radial Arter Rı' Nın 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı | 59 |
| Şekil - 18. Spiral Arter Pı'nın 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı | 60 |
| Şekil - 19. Spiral Arter Rı'nın 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı | 60 |
| Şekil - 20. Hb Değerlerinin 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı | 61 |
| Şekil - 21. Htc Değerlerinin 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı..... | 62 |
| Şekil - 22. Pt Değerlerinin 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı | 63 |
| Şekil - 23. Aptt Değerlerinin 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı | 63 |
| Şekil - 24. İnr Değerlerinin 0. Ve 12. Ayda Dağılımlı..... | 64 |
| Şekil - 25. 0. Ve 12. Ayda Uterus Volmnn Dağılımlı..... | 65 |
| Şekil - 26. 0. Ve 12. Ayda Sağ Over Volmnn Dağılımlı | 65 |
| Şekil - 27. 0. Ve 12. Ayda Sağ Over Volmnn Dağılımlı | 66 |

IV. RESİM LİSTESİ

| | |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Resim 1: Mirenanın Görünümü | 13 |
| Resim 2: Mirenanın Usg İle Fundus Yerleşim Görünümü | 15 |
| Resim 3: Uterin Arter Doppler Görüntüsü..... | 40 |
| Resim 4: Radial Arter Doppleri | 41 |
| Resim 5: Spiral Arter Doppleri | 42 |

V. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

| | |
|---------|----------------------------------------------------|
| RIA | : Rahim içi araç |
| LNG-RIA | : Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç |
| PT | : Protrombin zamanı |
| PTT | : Parsiyel tromboplastin zamanı |
| INR | : Uluslararası normalleştirilmiş oran |
| RI | : Rezistans indeks |
| PI | : Pulsatil indeks |
| FDA | : Amerika gıda ve ilaç dairesi |
| CW | : Renkli dalga |
| PW | : Kısa dalga |
| HDL | : Yüksek dansiteli lipoprotein |
| LDL | : Düşük dansiteli lipoprotein |
| PCOS | : Polikistik over sendromu |
| FİGO | : Uluslararası obstetri ve jinekoloji federeasyonu |
| PID | : Pelvik inflamatuvar hastalık |
| DUK | : Disfonksiyonel uterin kanama |
| USG | : Ultrasonografi |
| FSH | : Folikül stimulan hormon |
| LH | : Luteinizan hormon |
| İGF-1 | : İnsulin benzeri büyüme faktörü-1 |
| RNA | : Ribonükleik asit |
| GNRH | : Gonadotropin salgılatıcı hormon |
| TVCFD | : Transvajinal renkli akım doppler |
| S/D | : Sistol/Diastol |
| TAD | : Transabdominal doppler |
| TVD | : Transvajinal doppler |
| VAS | : Vizüel ağrı skoru |

VI. İTHAF

Bu çalışmayı beni bu günlere getiren başta anne ve babama, abim Kemal Şahin şahsında ve tüm aile fertlerine

Beni yetiştiren değerli hocam Kenan Serdar Dolapçioğlu'na

Herzaman yanımda olan Sevgili eşim Eda Şahin' e adıyorum

VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemede emeği geçen, her konuda bizleri destekleyip cesaretlendiren başta sayın bölüm başkanımız Prof.Dr. Ali Ulvi Hakverdi, Sayın hocalarım Prof.Dr. Ali Baloğlu, Yrd. Doç.Dr. Arif Güngören, Doç.Dr. Kenan Serdar Dolapçioğlu, Doç.Dr. Erdoğan Aslan, Yrd. Doç.Dr. Dilek Benk şilfeler, Yrd. Doç.Dr. Ayşe Güler Okyay, Yrd. Doç.Dr. Oya Soylu Karapınar, Yrd. Doç.Dr. Raziye Keskin Kurt, , Yrd. Doç.Dr. İlay Gözükara'ya

Tezimin seçilmesinde ve hazırlanmasında bana yol gösteren, asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da yardımlarını esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Arif Güngören'e;

Yetişmemde çok büyük emekleri olan, sahip olduğu bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, uzmanlık eğitimine ve hekim yetişmesine çok büyük önem veren, bu zorlu dönemde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, moral değerlerimizi her zaman yüksek tutan, insan ve hekim olarak her zaman örnek aldığım, ömür boyu şükran ve minnet duyacağım değerli hocam Doç.Dr. Kenan Serdar Dolapçioğlu'na;

Tezimin hazırlanma ve istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dr.Serhat Toprak, Dr.Ersin Peker ve Dr.Kemal T.Ulutaşa

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum kıdemlilerim ve asistan arkadaşlarım Dr.Duygu Erdem, Dr.Neslihan Bayramoğlu, Dr.Çağtay Güney, Dr.Erhan Kuyucu, Dr.Selin T.Tertemiz, Dr.Burak Ün, Dr.Sezin Güney, Dr.Ahmet Beyazıt, Dr.Orhan Nural, Dr.Fatma S.Bastacı, Dr.Oğuz Uyar, Dr.Sümeyye H.Kokaçya' ya;

Özellikle Dr.Selin T.Tertemiz, Dr.Burak Ün, Dr.Ahmet Beyazıt, Dr.Orhan Nural, Dr.Fatma S.Bastacı ve Dr.Oğuz Uyar'a

Birlikte yorulduğumuz ve bir ekip olduğumuzu her zaman hissettiren kliniğimiz de çalışan tüm hemşire arkadaşlarıma ve Özellikle Serap uyanık, Özlem Albayrak, Anıl Deviren ve Zekiyenur Löklü'ye;

Emek ve alın terlerine çok büyük değer verdiğim, bizleri adeta tamamlayan kliniğimizin tüm personeline özellikle Mustafa Köleoğlu ve Özlem Gürbüz'e

Bu zorlu döneme mütevazı katkılarda bulunan burada ismini sayamadığım hastane ve dekanlık bünyesinde çalışan ve her kademedede görev yapan çalışanlara;

Tüm hayatım boyunca desteklerini, sevgilerini ve ilgilerini hiç esirgemeyen sevgili aileme;

Uzmanlık eğitimim boyunca bu zorlu sürecin tanığı olan ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr.Eda Şahin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım

ÖZET

ANORMAL UTERİN KANAMA NEDENİ İLE MİRENA UYGULANAN HASTALARDA UTERİN ARTER, RADİAL ARTER VE SİRAL ARTER DOPPLER PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı 1 yıllık takipte levonorgestrel salgılayan intrauterin aracın (LNG-RIA) uterin arter, radial arter ve spiral arter kan akımına olan etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Mustafa Kemal Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesinde menometroraji nedeniyle LNG-RIA kullanan 117 fertil hastaya ait uterin arter, radial arter ve spiral arter kan akımının 1 yıllık değişiminin incelenmesi.

Bulgular: 91 olgu 1 yıllık kontrolü tamamladı. Uterin arter rezistans indeksi (RI) ve pulsatil indekslerde (PI) anlamlı bir değişiklik olmazken, radial arter ve spiral arter rezistans indekslerinde artma izlenmiştir. Ayrıca endometrial kalınlıkta azalma, hemoglobin, hematokrit değerlerinde artma tespit edilmiştir. Koagülasyon parametrelerinde (PT, PTT, INR) değişiklik izlenmemiştir.

Sonuçlar: LNG-RIA'nın uterin artere anlamlı bir etkisi tespit edilememiştir. Radial arter, spiral arter rezistans indekslerinde artış ve endometrium kalınlığını azaltarak endometrial baskılanma yapması ile menstrual kan kaybının azalması progestagenik lokal etkisini ön plana çıkartır. Koagülasyon parametrelerinde değişimin olmaması intrinsek ve ekstrinsek pıhtılaşma yollarına etki etmediği ve sistemik etki ile kanamayı durdurmaya yardımcı olmadığına işaret eder.

Anahtar kelimeler: LNG-RIA, Uterin arter, radial arter, spiral arter

ABSTRACT

THE DOPPLER EVALUATION OF UTERINE, RADIAL AND SPIRAL ARTERY IN THE PATIENTS TREATED DUE TO ABNORMAL UTERINE BLEEDING BY MIRENA SPIRAL DEVICE

Background and aim: The aim of this study was to investigate the effects of levonorgestrel-releasing intrauterine device(LNG-IUD)on blood flow of uterine, radial and spiral arteries.

Methods: 117 fertile patients who admitted to Mustafa Kemal University Training and Research Hospital by using the LNG-IUD due to menometrorrhagia were included in the study. A 1-year changes in blood flow of uterine, radial and spiral arteries were recorded.

Results: 91 patients completed 1-year control. There were no significant change in neither uterine artery resistive index nor pulsatile index. However, resistive index of radial and spiral arteries were observed as increased. Additionally, decrease at endometrial thickness was accompanied to increase at hemoglobin and hematocrit values. No alteration was seen at coagulation parameters (PT, PTT, INR).

Conclusion: Any significant effect of LNG-IUD on the uterine artery could not be detected. Progestagenic local effect came to the fore by endometrial suppression and decrease of menstrual blood loss as a result of increased radial and spiral artery resistance index and reduced thickness of endometrium. The lack of change in the coagulation parameters indicates that there was no effect over intrinsic and extrinsic coagulation pathways and no help effects on stop bleeding.

Key words: LNG-IUD, uterine artery, radial artery, spiral artery

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anatomik ve fizyolojik olarak normal bir kadında üreme yeteneği, siklik uterin kanamaların başladığı menarşla başlar. Menarş genç kadının fizyolojik üreme matürasyonunda ve gelişiminde önemli bir dönemin başladığını işaretidir. Birçok kadın kişisel menstrüel düzenlerindeki herhangi bir değişikliği anormal olarak algılamakta ve bu değişiklik için tedavi yöntemleri aramaktadırlar. Bunun yanında bazı kadınlar ise menstrüel fonksiyonlarındaki belirgin değişiklikleri önemsemez ve görmezden gelmektedirler. Bu durum ciddi sağlık problemlerine yol açabilir.

Anormal uterin kanamalar jinekolojide en sık karşılaşılan problemlerden birisidir. Ağır menstrüel kanama nedeniyle tedavi gören kadınların % 80'inde hiçbir anatomik patoloji bulunamamıştır. Bunlar disfonksiyonel uterus kanaması olarak tanı alırlar. Disfonksiyonel kanamaların %90'ı anovulatuardır ve çoğu 35-45 yaşları arasında görülürler (1).

Anormal uterin kanama ile başvuran kadınların dörtte üçü aşırı kan kaybı nedeniyle başvurur. Menstrüel kan kaybı 80 ml'yi aştığında menorajik olarak kabul edilir. Menorajili kadınların üçte ikisinde demir eksikliği anemisi gelişir. Menoraji ile başvuran kadınların % 60'ı beş yıl içinde histerektomi olurlar (2).

Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA) (Mirena®) 1990'da üretildiği ülke Finlandiya'da ve 2000'de Amerika'da FDA (Gıda ve ilaç dairesi) tarafından onaylandı. Leiras OY (Turku Finlandiya) tarafından üretilmekte ve 120 ülkede kontraseptif kullanımı için ve bazı ülkelerde de menoraji tedavisinde, progestin komponenti olarak da postmenopozal hormon replasman tedavisinde kullanılmaktadır. Son 20 yılda menoraji tedavisi için daha az invaziv yöntemler geliştirilmesine rağmen histerektomi kesin tedavi alternatifi olarak hala bu endikasyonda kullanılmaktadır (3, 4).

Çoğu zaman endometriyumun toplamının ablasyonundan sonra bile rezidüel endometriyum kalabilir veya rejenere olarak tekrar ortaya çıkabilir. Endometriyumun

rejenere olabilmesi nedeniyle transservikal endometriyal rezeksiyon ile doğum kontrolü sağlanamamaktadır. Scholten ve ark. menoraji tedavisinde LNG-RIA'nın etkili olduğunu ve menstrüel kan kaybını %75 azalttığını bildirmişlerdir (4).

Histereskopiyle yapılan bir çalışmada LS-RIA'nın kanamayı durdurucu etkisinin yüzeysel endometriyal damarlanmayı azaltarak olabileceği gösterilmiştir (5).

Temel olarak LNG-RIA progestagen etkisiyle endometriyumunu baskılayarak kanamayı azaltmaktadır. Ancak değişik çalışmalarda uterin kan akımını azaltarak etki gösterdiğini ileri sürülmüştür.

Biz bu çalışmamızda ana hedef olarak menometroraji nedeniyle levonorgestrel salgılayan rahim içi araç uygulanan hastalarda uterusu besleyen ana arter olan uterin arterin, intramiyometrial dalı olan radial arterin ve endometriyum kanlandıran aynı zamanda menstrüel fizyolojide önemli bir rolü olan spiral arterin Doppler USG (Ultrasonografi) ile kan akımlarının 1 yıllık değişimlerini değerlendirdik. Bunun yanında hemoglobin ve hematokrit değerlerini, pıhtılaşma parametrelerini (PT, PTT, INR), uterus ve over volümlerinin 1 yıllık değişimlerini de inceledik

Çalışmamıza jinekoloji polikliniğine anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran ve endometrial patoloji tespit edilmeyen 117 menometroraji tarifleyen olgu dahil edildi. Gebelik, pelvik enfeksiyon, ektopik gebelik, RIA yerindeyken oluşan gebelik, aktif tromboembolik hastalık, migren tipi baş ağrısı, anormal uterin kanama yapabilecek sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda başlangıçta ve 1 yıllık süre sonunda uterin arter, radial ve spiral arter doppler incelemesi yapılmış; RI ve PI değerleri karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Pubertal dönem menses ile tamamlanır. Anovulatuvar siklustan ovulatuvar sıklusa geçiş menarştan sonraki birkaç yıl içinde olur. Normal menstrüel sıklusta siklik hormon üretimine paralel olarak uterus endometriyumunda embriyonun implantasyonuna hazırlık amacıyla bir proliferasyon oluşmaktadır. Normal bir menstrüel siklus 21-35 gün sürmekte olup bunun 2-6 gününde kanama olmaktadır ve toplam kan kaybı 30-80 cc kadardır. Siklus başına 80 ml den daha fazla olan mens kanamaları anemiye neden olabilir. Düzenli adet gördüğünü söyleyen kadınların üçte iki kadarında siklusların 21 ile 35 gün arasında adetlerinin sürdüğü tesbit edilmiştir. Menstruasyon bozuklukları kadınların tıbbi yardıma başvurma nedenlerinin başında yer alır. Bu tür durumlarda çeşitli tedavi alternatifleri mevcuttur. Bunlardan invazif olmayan tedavi metodları tercih sebebidir. Bu amaçla Irvine ve arkadaşları idiyopatik menorajide LNG-RİA ile oral noretisteron tedavisini karşılaştırmışlardır. Her iki tedavinin de anlamlı derecede etkili olup LNG-RİA ile tedaviye devamın daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (6).

Her bir menstrüel kanama anormalliğini direkt olarak belirli bir nedene bağlayabilmek mümkün değildir. Menstrüel siklus bozuklukları ve menstrüel fizyolojinin normalden sapması halinde tekrarlayan düşükler, infertilite ve malignite gibi çeşitli patolojik durumlar ortaya çıkabilmektedir (7).

2.1. Menstrüel Siklusun Fizyolojisi

Menstruasyon menarştan menopoza kadar aylık aralıklarla meydana gelen uterus kanamasıyla ilişkili endometriumun fizyolojik olarak dökülmesidir. Bu iki fizyolojik dönüm noktası arasında ortalama bir kadın 400 ile 500 defa arasında menstruasyon görür. Bu normal fakat oldukça kompleks siklik süreçteki herhangi bir duraklama endometrial parçalanmada düzensizliklere ve disfonksiyonel uterin

kanamalara (DUK) yol açar. Endometriyal siklus proliferasyon, sekresyon, dejenerasyon (menstrüasyon) ve rejenerasyon aşamalarını gösterir. Endometriumun siklik değişiklikleri, overyan östrojen ve progesteron etkisi altında gerçekleşmektedir. Menstrüasyon sırasında fonksiyonel endometrium korunur. Proliferasyondan sekretuar endometriuma süre gelen metamorfoz sadece hücre deskuamasyonu ve re proliferasyonu ile değil birçok organın da katıldığı reproduktif ve endokrinolojik sistemlerin dinamik ve interaktif işlemleri tarafından kontrol edilir.

Endometriumda hormonların etkileri reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Östrojen ve progesteron reseptörleri endometriumun fonksiyonel ve bazal tabakasında hem epitelyal hem stromal hücrelerin nükleusunda bulunmaktadır. Östrojen reseptörü geç proliferatif fazda en fazla iken ovulasyondan sonra giderek azalır. Glandüler epitelin progesteron reseptör sayısı sekresyon fazında azalırken stroma ve myometriumda progesteron reseptör sayısı aynı kalır (8).

2.1.1. Proliferasyon Fazı

Vaginal kanamanın ilk günü menstrüel siklusun birinci günü olarak kabul edilmektedir. Her menstrüel periyodun sonuna kadar endometriumun derin tabakası hariç her tarafı dökülür. Menstrüasyondan sonraki decidua basalis primordial bezler ve myometriuma komşu bölgede fakir bir stromadan oluşmaktadır.

Menstrüasyonun başlamasından 5-6 gün önce östradiol, progesteron ve inhibinin plazma seviyelerinde azalma görülür. Bu esnada FSH (Folikül stimulan hormon) seviyelerinde yükselme olur, bu daha sonra içlerinden birisi dominans kazanacak olan follikül gelişmesini sağlar. Follikül gelişmesi giderek artan östrojen salgısına neden olur. Proliferatif fazda embriyonun implantasyonuna hazırlık amacıyla ve dolaşımda artan östradiol düzeylerinin etkisiyle desidua fonksiyonallıkta progresif bir mitotik büyüme oluşmaktadır. Bu dönemde endometriumun kalınlığı 3-5 kat artar. Stroma ve bezlerde mitoz görülür, bezler dallanmış bir hal alır, spiral arterler uzar, bu döneme 'Proliferasyon devresi' denir. Bu dönemde servikal mukus da östrojen etkisi ile bol hacimli, sulu ve esnek bir özellik kazanır, çekince iplik gibi esner, kurutulunca eğrelti otu (spinbarkeit)

manzarası gösterir. Artan östrojen, FSH salgısını baskılar, ancak östrojen salgısı belli bir düzeye gelince LH (Luteinizan hormon) salgısını uyarır, LH salınımından 24-36 saat, LH maksimum tepe noktasından 10-12 saat sonra ovulasyon meydana gelir (6, 9).

2.1.2. Sekresyon Fazı

Ovulasyonu izleyen 48-72 saat içinde, progesteron sekresyonunun başlaması endometriyumun histolojik görüntüsünü değiştirmekte ve sekretuar faza sokmaktadır. Bu faza sekretuar faz denmesinin nedeni glandelerin lumenlerinde eozinofilik proteinden zengin sekretuar ürünlerin mevcut olmasıdır. Proliferatif fazın aksine sekretuar faz, hücreler üzerinde östrojene ilaveten progesteron etkileriyle karakterizedir. Luteal evrenin ilerlemesiyle glikojen vakuolleri hücrenin tabanından lümene hareket eder, bezler salgılarını artırır. Endometrium yüksek derecede vaskülarize olur. Bu döneme 'sekresyon fazı' denir. Stroma ödemlenir, spiral arterler daha da uzar. Progesteron servikal mukusa yoğun, esnek olmayan görüntüsünü kazandırır. Ödemli stromanın bu boyanma paternine gebelikte oluşan paterne benzerliğinden dolayı 'psödodesidua' adı verilmektedir. Menstruasyondan iki gün kadar önce vaskuler sistemden bu bölgeye göç eden polimorfonükleer lökosit sayısında dramatik bir artış olmaktadır. Bu 'lökosit infiltrasyonu' endometriyal stromanın kollapsının ve menstrüel kanamanın başlayacağına bir habercisidir (6, 9).

2.1.3. Menstrüasyon Fazı

Progesteron ve östrojenin ani kaybı, spiral arterlerde spazmodik kasılmalara sebep olur. Bu kasılmalara prostoglandin ve lökotrienler aracılık eder. Kan desteği ortadan kalkarak doku ölümüne sebep olur. Yüzeysel endometrium hücreleri pıhtılaşmış kan ile birlikte atılır, bu da adet kanamasını meydana getirir (6, 9).

Endometriumun yüzeyel 2/3'si menstrüasyon sırasında dökülür. Endometriumun stratum fonksiyonale tabakası uzun, kıvrımlı spiral arterler tarafından beslenir ise de, dökülmeyen derin tabakası stratum bazale ise kısa, düz baziller arter tarafından beslenmektedir. İmplantasyonun oluşmadığı takdirde menstrüasyondan 3-4 gün önce korpus luteum gerilemeye başlar, buna luteoliz denir. Bu dönemde glandüler sekresyon durmakta ve desidua fonksiyonalis düzensiz bir şekilde yıkıma uğramaktadır. Buna ek olarak endometriumun hormonal desteği çekilir ve endometrium daha ince hale gelir. Endometrial damarlarda vazospazm görülür, bu muhtemelen lokal olarak salınan prostaglandin tarafından oluşturulur. Sekretuar endometrium ve menstrüasyon kanında yüksek miktarda prostaglandin mevcuttur. Prostaglandin F2 alfanın infüzyonları endometrial nekroz ve kanama yapar. Endometriumda nekroz odakları görülür ve bunlar birleşir. İlave olarak spiral arterlerin duvarlarında nekroz vardır, bunlar noktasal kanamalara yol açar, birlikte akarak birleşir ve menstrüel kanamayı oluşturur.

Endometriyumun fonksiyonel bakış açısıyla değerlendirilmesinde proliferasyon menstrüasyon sonrası epitelin restorasyonunu, sekretuar faz ise uterusun fertilize ovumun implantasyonu için hazırlanmasını gösterir. Fertilizasyon olmazsa endometrium dökülür ve yeni bir siklus başlar. Sekretuar fazın uzunluğu sabit olup 14 gündür, menstrüel siklusun uzunluğundaki görülen değişiklikler proliferasyon fazına aittir. Üreme çağının başı ve sonunda yani perimenarşal ve perimenopozal yıllarda sikluslar daha uzun olmaya meyillidir. Menstrüel kan baskın olarak arteryeldir, sadece %25'i venöz orjinlidir. Doku pıhtıları, prostaglandinler ve rölatif olarak fazla miktarda endometriyal dokudan fibrinolizini kapsar. Fibrinolizin pıhtıyı eritir ve böylece menstrüel kan normal olarak pıhtı kapsamaz (6, 9, 10).

2.2. Anormal uterin kanamalarda sınıflama (11)

Anormal uterin kanamalar organik bir nedene bağlı olabileceği gibi, herhangi bir organik neden olmadan da oluşabilir. Organik bir sebebin yokluğunda disfonksiyonel kanama olarak adlandırılır.

1- Disfonksiyonel uterin kanamalar

- Anovulatuvar
- Ovulatuvar (korpus luteum disfonksiyonu)

2- Organik kaynaklı uterin kanamalar

- Reprodüktif sistem hastalıkları
- Enfeksiyonlar; servisit, vajinit, endometrit, ooforit
- Tümörler;

I. I.Serviks: polip, displazi, karsinom

II. Endometrium: polip, hiperplazi, karsinom

III. Uterin; adenomyozis

IV. Leiomyom: submüköz, intramural

V. Over: östrojen üreten tümörler

3- Sistemik hastalıklar;

I. Koagülasyon bozuklukları

II. Karaciğer hastalığı

III. Böbrek hastalıkları

IV. Tiroid hastalıkları

V. Sepsis

4- İatrojenik nedenler ;

I. Antikoagülanlar,

II. Oral kontraseptifler,

III. Hormon replasman tedavisi,

- IV. Tamoksifen,
- V. Steroidler,
- VI. İntrauterin araçlar,
- VII. Asetil salisilik asit,
- VIII. Psikotrop ilaçlar

2.3. Anormal uterin kanamalarda terminoloji

Menstrüasyonu kontrol eden sistemlerdeki mevcut değişikliklerin çeşitliliği ve kompleksliğinden ötürü belirgin bir hastalık olmadığında dahi anormal uterin kanamanın meydana gelmesi şaşırtıcı değildir.

Menstrüasyonun üç klinik karakteristiği vardır: menstrüel aralık veya siklus uzunluğu, kanamanın süresi ve kanamanın miktarı. Anormal uterin kanama normal parametrelerin dışındaki kanamaları tanımlar.

- Kanama süresinin 2 günden az veya 7 günden fazla olması.
- Kanama miktarının 80 ml'den fazla olması (veya subjektif olarak normal kanamadan daha fazla kanama olması).
- Menstrüel aralığın 21 günden az veya 35 günden fazla olması.
- İntermenstrüel kanama veya postkoital lekelenme.

Anormal uterin kanama paternlerini tanımlamak için karışık bir terminoloji geliştirilmiştir. DUK klasik olarak, sistemik hastalık veya uterusun anatomik lezyonları ile ilişkisi olmayan aşırı düzensiz endometrial kanamaları tanımlar. Primer nedeni olmasından ötürü DUK'nın anovulatuvar kanama gibi düşünülmesi yararlıdır. Bu bir ekartasyon tanısıdır.

Oligomenore: Rölatif FSH eksikliğine bağlı olarak folikül gelişimi gecikir ve foliküler faz uzar. Genellikle 35 günden uzun intervallerle oluşan düzensiz kanama epizodlarıdır.

Polimenore: Düzenli olarak 21 günden kısa sürede oluşan kanamalar olup, foliküler faz kısalması ile karakterizedir. Genellikle immatür overin gonadotropinlere karşı hipersensitivitesi nedeniyle foliküler faz kısalarak sık adet kanamaları oluşur. Genellikle anovulasyonla birlikte dir.

Hipermenore (Menoraji): İntervalleri düzenli, uzamış ve şiddetli kanamadır. Etyolojide submüköz myomlar, gebelik komplikasyonları, adenomyozis, endometrial hiperplazi, malign tümörler ve disfonksiyonel kanamalar bulunabilir.

Hipomenore: Hafif lekelenme tarzındaki menstrüel kanamadır. İntervaller düzenli, süre normal veya azalmıştır. Hymenal veya servikal stenoz gibi obstrüksiyonlar neden olabilir. Ayrıca Asherman sendromu ve oral kontraseptif kullanımı sırasında da görülebilir.

Metroraji (İntermenstüel kanama): Menstrüel periyodlar arasında herhangi bir zamanda oluşan bir kanamadır. Ovulatuvar kanamalar midsiklusda oluşur. Endometrial polipler, endometrial ve servikal kanserler nedeniyle oluşabilir. Ekzojen östrojen tedavisi alanlarda da sık olarak görülür.

Menometroraji: Düzensiz aralıklarla oluşan kanamalardır. Kanama miktarı ve süresi değişkendir. İntermenstrüel kanamaya yol açabilecek her koşul menometroraji sebebi olabilir. Başlayan irregüler kanama epizodları malign tümörleri veya gebelik komplikasyonlarını gösterir.

Postkoital kanama: Hasta tarafından ifade edilir, aksi ispat edilene kadar serviks kanseri bulgusu olarak değerlendirilmelidir. Servikal erozyon, servikal polip, servikal ve vajinal enfeksiyonlarda (Trichomonas) görülür.

Postmenopozal kanama: Son menstrüasyondan 1 yıl ve daha sonrasında görülen vajinal kanamadır (11, 12).

2.4. Progestin Salgılayan İntrauterin Sistemler

İlk progestin salgılayan rahim içi sistem, günde 65 mikrogr. Progesteron salınım hızıyla 38 mg progesteron içeren bir ilaç olan Progestasert (Alzet®, ABD) olmuştur. Progestasert 1976'da FDA onayını aldı. Progestasert'in pazarlanması 2001 yılında bitmiştir ve artık kullanılmamaktadır. Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA) (Mirena®) 1990'da üretildiği ülke Finlandiya'da ve 2000'de Amerika'da FDA tarafından onaylandı. Leiras OY (Turku Finlandiya) tarafından üretilmekte ve 120 ülkede kontraseptif kullanımı için ve bazı ülkelerde de menoraji tedavisinde, progestin komponenti olarak da postmenopozal hormon replasman tedavisinde kullanılmaktadır (13).

2.4.1. Levonorgestrel Salgılayan İntrauterin Sistem

Levonorgestrel jinekolojide birçok amaçla kullanılan bir progestagendir; oral kontraseptiflerin ve hormon replasman tedavisinin progestagen komponenti olarak veya tek başına, sadece progestogen içeren gebeliği önleyici haplarda ve subdermal implantlarda kullanılır. Levonorgestrel aynı zamanda bir rahim içi salınım sistemi ile endometrial kaviteye uygulanabilmektedir. Hormon salınımı doğrudan hedef organda gerçekleştiğinden, çok düşük günlük dozlarla tedaviye olanak sağlanır.

LNG-RİA (Mirena) son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biridir. Mirena normal menstruel kanamalı ve menorajili kadınlarda menstrüel kan kaybı miktarını azaltır. Adenomyozis ve endometriyozis gibi benign jinekolojik hastalıkların tedavisinde ve kombine hormon replasman tedavisinde progestin komponenti olarak kullanılabilir.

LNG-RİA ile belirtilen en önemli morfolojik belirtiler glandular atrofi, stromal desidualizasyon ve inflamasyondur. Bu etkiler ilk aydan sonra başlar, menstrüel fazla ilişkili olarak 7 yıla kadar devam eder. Moleküler mekanizmada östrojen ile uyarılan östrojen reseptörleri down regüle olarak endometriyal atrofi oluşur. Endometriyumda progesteron reseptör miktarı azalır. LNG-RİA insulin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ile messenger RNA'yı süprese ederek östrojenin

mitojenik etkisini azaltır. Ayrıca endometriyumdaki apoptoz düzenleyici proteinleri artırarak da endometriyal atrofinin oluşumuna sebep olur (14).

Mirena uterus kavitesinde lokal progestagen etkiler gösterir. Yüksek levonorgestrel düzeyi endometriyumdaki östrojen ve progesteron reseptörlerini azaltarak, endometriyumun kandaki östrojene duyarsız kalmasına neden olur. Mirena geliştirildiğinde ovulasyonu inhibe edebilecek düzeydeki levonorgestrel miktarının kontraseptif etkinlik için gerekli olmadığı gözlenmiştir. Sistemik dolaşıma karışan küçük miktarlar, over fonksiyonunu etkilememeli ve minimum steroidal yan etkilere neden olmalıdır. Uterus boşluğuna salınan günlük düşük doz levonorgestrel, sadece endometriyumda yüksek ve sabit levonorgestrel konsantrasyonlarına yol açar. Endometriyumdaki bu sabit konsantrasyonlar sistemik etkili yöntemlerle elde edilenden çok daha yüksektir. Bununla birlikte, endometriyum üzerindeki bu güçlü lokal etkinin kullanıcılar için bir çok ek yarar sağladığı sonradan ortaya çıkartılmıştır. Bu faydalara endometrial proliferasyonu engelleme, hemoglobin konsantrasyonları ve dismenoreye olan olumlu etkileri sayılabilir (13-15).

İntrauterin rahim içi araçlara ait pelvik inflamatuvar hastalık konusunda ciddi endişeler mevcutsa da LNG-RİA da bu risk oldukça düşüktür. Bu oran İskandinavya’da yapılan bir çalışmada %0,9 olarak bulunmuştur (16).

3-5 yıllık takipte bakırlı Novo T ile LNG-RİA kıyaslandığında pelvik inflamatuvar hastalık anlamlı derecede LNG-RİA’lı grupta düşük bulunmuştur. Servikal mukusun kalınlaşması bakterilerin üst genital organlara geçişini engellemektedir. Pelvik inflamatuvar hastalık riskindeki bu düşük riski levonorgestrelin lokal hormonal etkisiyle açıklamak mümkündür (17).

Amerika’da ektopik gebelik oranı hiçbir kontrasepsiyon metodunu kullanmayanlarda %0,32 ile %0,45 arasındadır. LNG-RİA kullananlarda ise bu oran hiçbir kontrasepsiyon kullanmayanlara ait rakamin sadece %10`u olarak tesbit edilmiştir (13).

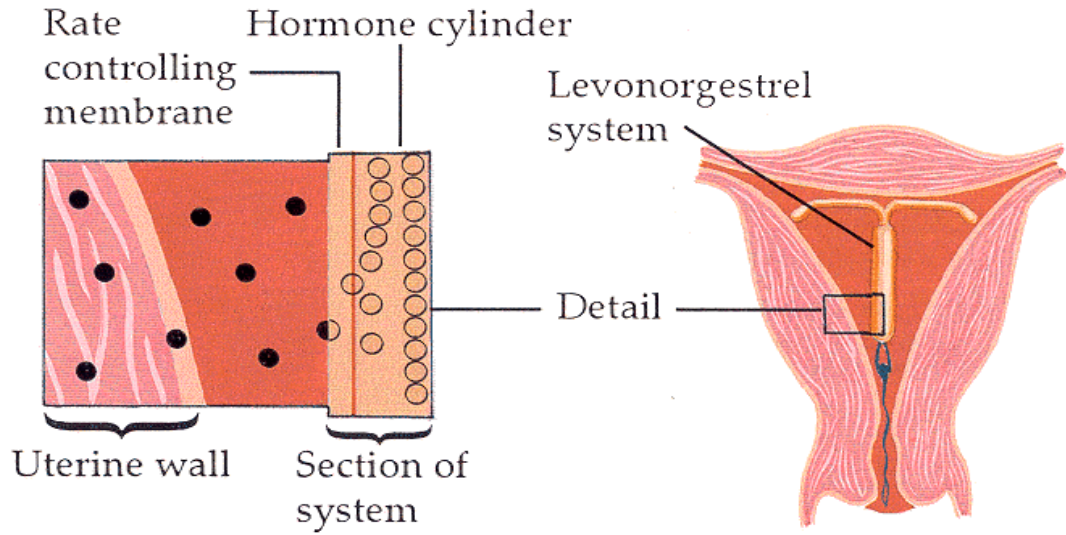
Randomize 42 çalışmanın analizinde ektopik gebelik oranları bakırlı RİA’da % 0,5, LNG-RİA da % 0,2 olarak tesbit edilmiştir (14).

LNG-RİA lokal etkili bir araç olduğu için seruma çok az miktarda hormon geçer. Andersson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LNG-RİA kullanan 1821 premenapozal kadın, Novo T bakırlı RİA kullanan 937 kadınla karşılaştırılmış ve

memedeki hassasiyet, akne, başağrısı, non klinik depresyonun LNG-RİA'lı grupta daha sık olduğu bulunmuştur. Ancak bu oran lokal etki nedeniyle oldukça düşüktür (18).

2.4.1.1. Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Araç

LNG-RİA, dikey bir sap etrafında steroid rezervuarlı basit bir plastik T şeklinde baryum sülfat içeren bir araçtır. Bu rezervuar, polidimetilsiloksan elastomerle karıştırılan 52 mg levonorgestrel den yapılan bir koldan oluşmaktadır. Bu kol dikey sapı çevreler ve 24 saatte 20 µgr uterus içi salınımı düzenleyen bir zarla örtülüdür. Salınım hızı 5 yılda yavaşça yaklaşık 15mikrogram (µgr) ve 5 yılda yaklaşık 11 µgr'a düşer. Mirena'nın etki mekanizması Şekil 1'de, görünümü Resim-1'de ve yerleşimi Şekil 2' de gösterilmiştir.



Şekil - 1. LNG-RİA'nın etki mekanizması

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

Polidimetilsiloksan in vitro lokal ya da sistemik toksisitesi olmadığı gösterilmiş, biyo uyumlu bir materyaldir. Benzer materyal protezlerde ve kontraseptif implantlarda örneğin Norplant`da kullanılır. Önerilen kullanım yılı 5 yıldır. Kullanımın 6. yılında araç çıkartılmalı ve yenisi ile değiştirilmelidir (19, 20).

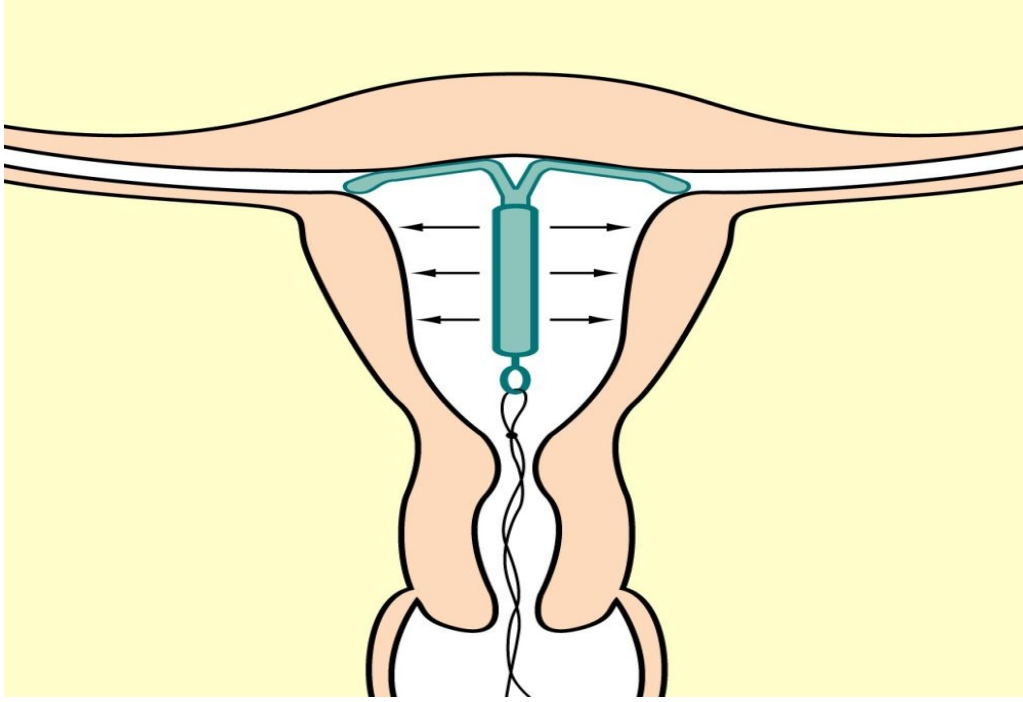


Resim 1:Mirenanın görünümü

2.4.1.2. Mirena'nın Yerleştirilmesi

Uygulamadan önce kadın Mirena'nın etkinliği, riskleri ve yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Uterus pozisyonu ve uterus boşluğunun büyüklüğü belirlenmelidir. Mirenanın fundal yerleşimi, progestogenin endometriyuma eşit olarak dağılmasının sağlanması, kazayla çıkmanın önlenmesi ve etkinliğin artırılması açılarından özellikle önem taşır. Menstrüasyonaki kadında yerleştirme zamanı, siklusun ilk 7 günü içindedir. Mirena bir yenisiyle siklusun herhangi bir günü içinde değiştirilebilir (19).

Mirena'nın yerleştirilmesi için eğitim şarttır. Çünkü diğer RİA'lardan farklıdır. Mirena'nın kendi yerleştiricisi vardır ve kullanımı için pratik gerektirir. Bütün endometriyumunu baskılamak için ve bütün endometriyal doku üzerine steroid verebilmek için aracın fundusa doğru bir şekilde yerleştirilmesi gerekir.



Şekil - 2. Mirena'nın yerleşimi

Gerektiğinde paraservikal anestezi ile servikal kanal (5mm'ye kadar) genişletilebilir. Vajinal veya oral misoprostol (yerleştirmeden 10-12 saat önce 200 µgr'lık tablet) paraservikal anestezi ihtiyacını ortadan kaldıracaktır. Araç, servikal kanaldan geçiş sırasında yerleştirme tüpü içindedir. Tüpün ucu servikal kanalın internal osunu geçtikten sonra aracın yan kolları ayrılır. Kolların açılmaya başlaması 15-30 saniye alır ve sonra araç yavaşça fundusa doğru pozisyon sağlanır. Bu yolla yerleştirme güvenlidir ve sonradan sonografi yapılmasına gerek yoktur.

Yerleştirmeye ilgili pelvik enfeksiyonlar, yerleştirmeden önceki servikal enfeksiyonları tedavi ederek ve aseptik yerleştirme teknikleri kullanarak önlenir (19). Yan kollar uterus boşluğunda çok yüksekte ayrılırsa açamazlar ve aracı ileri itmek myometriyuma penetrasyona yol açabilir. Sonraki birkaç ayda uterus

kontraksiyonları aracı myometriyum veya periton boşluğuna doğru itebilir. Sonuç olarak levonorgestrelin uterus boşluğuna doğru salınımı yetersiz kalır. Bu da, kontraseptif etkinlik ve diğer istenilen etkilerde azalmaya yol açar. Hatta yerleştirme sonrası menorajiye ve daha sonra ektopik gebeliğe neden olabilir (19, 20).

Mirenanın ultrason ile fark edilmesi eğitim ister. Rezervuar, bakırlı intra uterin araçlardan farklı olarak doğrudan görülemez, sadece probun ters yönünde oluşan akustik gölgesi görülebilir.



Resim 2: Mirenanın USG ile fundus yerleşim görünümü

2.4.1.3. Biyolojik Etkileri

Ağır menstrüel kanama önemli bir klinik problem olup demir eksikliğinin en yaygın sebebidir. 30-49 yaşındaki kadınların bütün jinekolojik nedenli başvurularının içerisinde menoraji %5 oranında yer almaktadır.

Yapılan bütün çalışmalar aşırı menstrüel kanamada özellikle olmak üzere, dismenore, pelvik ağrı, adenomyozis, endometriyozis tedavisinde LNG-RİA nın önemli bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymuştur (21).

LNG-RİA da aşırı kanama şikayetlerinin azalmasının yanında istenmeyen ara kanama da sıkça karşılaşılan bir sorundur. Bunu hazırlayan fizyolojiyi açıklamada genelde rahim içi araçlarda daha fragil ve disfonksiyonel damarlar izlenmesi ara ve düzensiz kanamalar hakkında bir fikir verir (13).

Levonorgestrelin ara kanamalara yol açması; damar sayısına, maturasyonuna, etkilediği alana ve akımın şiddetine olan etkilerinden olur (21). Alete bağlı menorajide uterin arter vasküler rezistansının azalıp uterin arterin kanlanması artışıının da buna neden olduğu ileri sürülmüştür (22). Yapılan araştırmalarda siklik oral 10 mg/gün norehisterone asetat'ın 8-10 gün kullanan ovulatuar kadınlarda menstrüel kanamayı azaltıcı etkisi bulunmamıştır.

14-22 günlük 15 mg norehisterone asetat veya 30 mg'lık medroksiprogesterone asetat tedavisi ise daha etkin bulunmuştur. Flurbiprofen %25, traneksamik asid ise %50 oranında kanamayı azaltır. Uzun etkili oral ilaç tedavisi, zor hasta uyumu ve sistemik yan etkileri nedeniyle tercih edilmez. Fayda görmeyen bu tür hastalar sonuçta endometriyal ablasyona ve cerrahiye gider.

LNG-RİA nın menometroraji tedavisinde değişik tedavi metodlarıyla olan kıyaslanmasında kan kaybını azaltmada belirgin bir üstünlüğünün olduğunu öne süren çalışmalar vardır. Üç aylık randomize bir çalışmada nonsteroid antiinflamatuvar flurbiprofen, traneksamik asit ve LNG-RİA kıyaslandığında ortalama kan kaybı sırasıyla % 21, % 44, % 82 oranında azalmıştır. Bir yıllık LNG-RİA kullanımında bu oran % 96 bulunmuştur.

LNG-RİA ile bir oral progestin olan norehisterone kıyaslandığında % 87'e (oral progestin) % 94 (Mirena) oranında menorajiyi anlamlı derecede azalma elde

edilmiştir. Ancak tedaviye devam etme yüzdelerine bakılacak olursa LNG-RİA 'da % 76 olan bu oran norethisterone da % 22'ye düşer (23, 24).

Oral tedavilerin yanında cerrahi tedavilerin de LNG-RİA ile yapılan karşılaştırılmasında benzer başarı şansları tespit edilmiştir. Yapılan randomize bir çalışmada disfonksiyonel uterin kanamalı 70 hastada LNG-RİA veya histeroskopik endometriyal rezeksiyon yapılmış. Bir yılda ortalama kan kaybı sırayla %79'a, %89 oranında azalmış, amenore ve hipermenore oranı %65'e, %71 olmuş. Hasta memnuniyeti ise LNG-RİA da % 85, termal balon ablasyonda % 94 olmuştur (25, 26).

Aynı şekilde termal balon ablasyonu ile LNG-RİA'nın menstrüel kan kaybını azaltmaya yönelik etkileri aynı bulunmuştur (27). LNG-RİA'ların bir diğer kullanım yeri de kontrasepsiyondur. Bu endikasyonda bakırlı RİA'lardan bile etkin kontrasepsiyon sağladığı, RİA'lara ek hormonal olarak servikal mukusu kalınlaştırıp tıkaç oluşturduğu gösterilmiştir.

Menoraji endikasyonunda LNG-RİA 5 yıllık takipte cerrahiye aynı başarı şansına sahiptir. Avantajı cerrahiye ve endometriyal ablasyona kıyasla maliyetinin çok ucuz olmasıdır (3, 28). Histerektomi ile LNG-RİA fiyat olarak karşılaştırıldığında üç kat daha pahalı olduğu ortaya çıkmıştır. Cerrahi öncesinde myomların tedavisinde LNG-RİA bir tedavi seçeneği olarak durmaktadır (29, 30).

Kronik pelvik ağrıda Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ile LNG-RİA karşılaştırıldığında tek seferde 5 yıllık tedavi olanağı sağlaması, nispeten ucuz olması, hypoöstrojenizme neden olmaması nedeniyle LNG-RİA'nın üstünlüğü mevcuttur (31). Menapozal dönemde replasman tedavisinde LNG-RİA'nın östrojen ile kombinasyonu birçok açıdan iyi bir seçenektir (28). Hastalar endometriyal atipiden kurtulmak açısından sistemik progestagenlerin etkisine göre yan etkisi daha az olan LNG-RİA'yı tercih etmelidirler. LNG-RİA fertilitte isteyenlerde endometriyal atipide, erken evre endometrial adeno kanser tedavisindeki etkisinden dolayı tercih edilebilecek bir yöntemdir. Ancak yapılan bazı çalışmalar atipi geliştikten sonra LNG-RİA kullanılmasının bazen yeterli olmadığını göstermiştir. İnfertilitesi olan atipili endometriyal hiperplazisi mevcut LNG-RİA'lı hastanın 6 aylık takibinde endometriyal kalınlığın arttığı ve lezyonun Grade 1 adenoca'ya ilerlediği tesbit edilmiştir. Bunun gibi bazı vaka bildirimlerinde LNG-RİA'nın prekanseröz ve

kanseröz lezyonları tedavi etmede her zaman başarılı olmadığı tesbit edilmiş ve LNG-RİA oral progestagenlere nazaran atipik endometriyal hiperplazi ve adeno kanser tedavisinde daha az etkili bulunmuştur(32).

LNG-RİA nın sistemik tansiyona olan etkilerine bakacak olursak çok anlamlı bir etki bulunamamıştır. Raudoskoski ve arkadaşları LNG-RİA ile perkutan östrojen tedavisi uygulanan menapozal kadınların tansiyon artelyellerinin sadece oral norethisterone acetate 1mg/gün alanlara göre hafif düşük seyrettiğini söylemiştir. Boon ise iki grupta sistolik ve diyastolik tansiyonun düştüğünü ancak anlamlı bir farkın olmadığını tesbit etmiştir (33).

Başka bir çalışmada LNG-RİA'nın sistemik tansiyon arteryeli düşürürken açlık kan şekerini artırdığı tesbit edilmiştir. Bu nedenle glukoz intoleransı mevcut kadınlarda bu göz önünde tutulmalıdır (34). Raudoskoski LNG-RİA ile oral medroksiprogesteron asetat 5 mg/gün kullanılan hastaları karşılaştırıldığında LDL kolesterol, Lipoprotein A'nın bir yıl sonunda azaldığını, trigliseridin ise değişmediğini tesbit etmiştir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ise sadece LNG-RİA'lı grupta artmıştır. Aynı ekip LNG-RİA ile beraber estradiol 50µg/gün yama tedavisi ile oral 2mg/gün östrojene ilaveten 1 mg/gün norethisterone asetatı karşılaştırdığında 1 yıl sonunda total kolesterol ve HDL kolesterolde her iki grupta düşüş, trigliseridde ise fark saptanmamıştır. Düşük dansiteli lipoprtein (LDL) ise oral grupta düşerken LNG-RİA grubunda aynı kalmıştır (35).

Andersson ve arkadaşları LNG-RİA (levonorgestrel 20 µg/gün) ile beraber oral levonorgestrel ile 20 hastayı lipid yönünden değerlendirmeye almışlardır. Oral tedavinin trigliserid seviyelerini düşürmede LNG-RİA'a göre üstünlüğü ortaya çıkmıştır. Oral preparatların trigliserid seviyelerine karşı avantajının olduğu, oral östrojenler trigliseridleri artırırken progesteron eklenirse bu etkinin ortadan kalkabildiği bulunmuştur (36).

2.4.1.3.1. Serviks

LNG-RİA uygulanmasını takiben servikal mukusun yoğunlaşması, spermelerin servikal kanaldan geçişini önler. Böylece rahim içi ve tüplerdeki ortam, sperm motilitesi ve fonksiyonunu olumsuz etkiler ve döllenme önlenir. Lahteenmaki ve ark. servikal smear taramasında bakırlı RIA kullanıcıları ile LNG-RİA kullanıcıları arasında anormal smear sıklığı açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir (37).

2.4.1.3.2. Endometriyum

Mirena uterus kavitesinde lokal progestagen etkiler gösterir. Yüksek levonorgestrel düzeyi endometriyumdaki estrogen ve progesteron reseptörlerini azaltarak, endometriyumun kandaki estrogene duyarsız kalmasına neden olur ve güçlü bir proliferatif etki görülür.

Mirena kullanımı sırasında endometriyumda morfolojik değişiklikler ve zayıf bir yabancı cisim reaksiyonu gözlenir. Morfolojik özellikler stromanın yüksek oranda desidualizasyonu ile birlikte lökosit infiltrasyonu, atrofik glandüler ve yüzey epiteli ve damarlanmada değişikliklerdir. Epitelyal glandların sekretuar aktiviteleri kaybolur ve endometriyumdaki proliferatif aktivite inhibe olur. Bu endometriyumun fonksiyonel tabakasında incelmeye ile sonuçlanır. LNG-RİA'in takılmasından sonraki ilk aylarda sekretuar görünümündedir. Bu dönemde endometriyum desidualize olmuş stromanın arasından hala görünse de LNG-RİA takılmasından bir ay sonra siklik aktivitede belirgin bozulma olur ve atrofik görünüm oluşur (13-15).

Kullanım uzadıkça morfolojik değişiklikler endometriyumda daha düzenli dağılım gösterirken hormonal olmayan RİA'larda morfolojik değişiklikler araçla temas eden lokal bölgelerde görülür. Lökosit infiltratı endometriyumda RİA varlığının bir özelliğidir ve genelde beraberinde fokal nekroz alanları vardır (15).

LNG-RİA takılması ile damarsal değişiklikler belirgindir. Bu değişiklikler uterin arterlerde kalınlaşma, spiral arteriol formasyonunda baskılanma ve büyük genişlemiş damarların bulunmasıdır. Bunlar direkt olarak kırılma kanaması ile

bağlantılı olmasa da ekstraselüler matriksin azalması vasküler frajilitenin arttığını gösterir (38).

Endometriyumun morfolojik görünümü alet çıkarıldıktan sonraki 3 ay içinde normale döner. Fertilitenin geri dönüşü de buna eşlik eder (39).

2.4.1.3.3. Overler

LNG-RİA'nın lokal etkisi nedeniyle overlere etkisi çok sınırlıdır. Bir yıllık kullanımda %85 oranında menstrüel sikluslar ovulatuardır. LNG-RİA over aktivitesini genellikle inhibe etmez ve ovulasyon devam eder. Amenore endometriyuma lokal etkilerden dolayı meydana gelir ve hipotalamo-hipofiz –over aksı inhibe olmaz (40). VUOKKO çalışmasında LNG-RİA kullananlarda 6 aylık dönemde %17,5, bir yıllık dönemde %21,5 hastada 3 cm den büyük ovaryen kist oluşumu tesbit edilmiştir. Bu kistler ağrısız basit kistlerdir. Genelde bekle gör tedavisi ile düzelirler. Bu çalışmada ayrıca histerektomize grupta LNG-RİA'a göre FSH artışı yüksek bulunmuş, ateş basmaları istatistiksel olarak anlamlı ve sık bulunmuştur (39).

2.5. Klinik Kullanımda Mirena

2.5.1. Kontrasepsiyon için LNG-RİA

LNG-RİA'nın kontraseptif etkinliği yüksektir. Avrupa çok merkezli çalışmasında 5 yıl boyunca Danimarka, Hollanda ve İsveç'teki kliniklerde 1138 kadında hiç gebelik gözlenmediği bildirilmiştir (41).

French ve ark. bir meta-analizde LNG-RİA kullananlarda gebelik oranlarının Nova-T, Copper T 220C ve Copper 200 kullananlara göre belirgin olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda 13.000 kadın yılı kullanımda oransal olarak 100 kadın yılı kullanım sonucu 0,16 gebelik görülmüştür.

LNG-RİA'nın kontraseptif etkisinde tek bir mekanizma sorumlu değildir. Ovulasyon inhibisyonunun önemli olmadığı düşünülmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada ilk bir yıllık kullanım sürecinde %55 kadında ovulatuvar siklus bildirilmiştir (42, 43).

İlginç ve önemli bir nokta gebeliğin önlenmesindeki başarısızlık oranları, Mirena kullanan her yaş grubundaki kadında düşüktür. Sterilizasyon dahil bütün diğer kontraseptif yöntemler, genç kadınlarda daha yüksek başarısızlık oranlarına sahiptir. Bütün RİA'lar steril yabancı cisim reaksiyonu yaparak sperm ve yumurta transportunu, fertilizasyonu, embriyo gelişimini engelleyici etki yapar. LNG-RİA bunlara ek olarak normalde olmayan glikodelin A salgılayarak sperm-yumurta birleşmesini engeller (44, 45).

Avrupa çok merkezli çalışmasında önemli bir bulgu, düşük ektopik gebelik oranlarıdır ve 5000 kadında yılda bir vaka, yüz kadında 0.2 olarak bildirilmiştir. Tek bir dış gebelik bile gözlenmeyen bir çok çalışma vardır (41). Population Council çalışmasında, Svin ve arkadaşları 7 yıl boyunca 3371 kadın yılında hiç ektopik gebelik rapor etmemişlerdir (46).

Kontraseptif kullanmayan kadınlarda rapor edilen ektopik gebelik oranları 1000 kadın yılında 3.0-5.0'dır. Etki mekanizması olarak implantasyonun önlenmesi ektopik gebelik görülmemesini açıklamamaktadır, çünkü bu olsaydı 3371 kadın yılında yaklaşık 10-16 ektopik gebelik gözlenmeliydi. Bu nedenle kontraseptif etki, implantasyonun önlenmesine ek olarak fertilizasyonun engellenmesi şeklindedir. Croxatto ve ark. LNG-RİA'nın fertilizasyonu engellemesinde uterus dışı bir mekanizmanın olması gerektiğini belirtmektedir (47, 48).

Levonorgestrelin uterus içi salınımı hedef dokularda, endometriyum ve servikal kanal mukozasında güçlü bir lokal etkiye sahiptir. Endometriyumda, baskılanma ve anti proliferatif etki görülür ve servikal mukus kalınlaşır, geçirgenliğini kaybeder. Proliferatif ve sekretuar endometriyum oldukça aktif bileşikler üretir (örneğin: prostaglandinler, östrojen ve östrojen/progesteron kaynaklı büyüme faktörleri ve diğer biyoaktif peptidler). Endometriyum baskılandığında bu bileşiklerin üretimi durur. Diğer yandan, progesterin insülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 1 gibi (IGFBP-1) proteinlerin sentezini uyarır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF1 ve IGF2) endometriyumda steroid hormonun etkilerini

organize ettiklerine inanılmaktadır. Bu bulgular IGF-1 etkisinin IGFBP-1 tarafından baskılanmasının, LNG-RİA'nın endometriyumdaki progestin ve anti-östrojenik etkilerinin moleküler mekanizmalarından biri olabileceğini göstermektedir (38, 49).

LNG-RİA infertilitede artış yapmaz. Kadınlara LNG-RİA'in kontraseptif etkisinin tamamen geri dönüşlü olduğu ve fertilitenin sistem çıkartıldıktan sonra hemen geri döneceği öğretilmelidir (50). Endometriyum aracın çıkartılmasını takiben rejenerere olur ve normal gebelik oranlarına tekrar ulaşılır (41).

2.5.2. Ağır Menstruel Kanamada LNG-RİA

Ağır menstruel kanama kadınların çoğunda karşılaşılan bir sağlık problemi olup klinik olarak bir menstruel sikluste 80 ml den fazla kan kaybı olarak tanımlanır. Histerektomi genel olarak tedavi seçeneği olarak sunulurken, tranexamic asit, NSAİİ, Danazol, KOK, progestinler ve LNG-RİA başarılı alternatifler olarak sunulabilir (51).

Hurskainen ve arkadaşları 5 yıl boyunca ağır menstruel kanamada histerektomi ve LNG-RİA kullanımının klinik sonuçları ve maliyetini karşılaştırmış, sonuç olarak hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesi benzer bulunurken, LNG-RİA kullanan grupta %40 daha az maliyet olduğunu bulmuşlardır (52).

Lethaby ve arkadaşları reproduktif yaştaki kadınlarda LNG-RİA'nın medikal (sıklıkla progestin) ve cerrahi tedavi (histeroskopik endometrial rezeksiyon, termal ablasyon, histerektomi) ile karşılaştıran 10 randomize kontrollü çalışmayı gözden geçirmiş LNG-RİA sıklıkla progestinlere göre çok daha etkili bulunmuş, yan etkiler benzer, LNG-RİA kullanan hastaların memnuniyetinin çok daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Endometrial ablasyon ağır menstruel kanama tedavisi açısından LNG-RİA'dan çok daha fazla etkili bulunurken, hasta memnuniyeti açısından anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır. LNG-RİA ile histerektomi karşılaştırdığında ise LNG-RİA'nın çok daha cost-efektif olduğunu ve yaşam kalitesi açısından fark olmadığını bulmuşlardır (53).

Gupta ve arkadaşları 571 ağır menstruel kanamalı hastayı içeren çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada LNG-RİA ve medikal tedaviyle (traneksamik asit, mafenamik asit, KOK ve progesteron tedavisi) karşılaştırmış, LNG-RİA'nın 2 yıllık izlemde çok daha etkili olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda kullanım devamlılığı açısından da çok daha yüksek olduğunu saptamışlardır (%64'e karşın %38). Histerektomiye gidiş, endometrial ablasyon ve seksüel aktivite skorları açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır (54).

ESHRE Capri Çalışma Grubu LNG-RİA 'nın ağır menstruel kanama için histerektomi ve endometrial ablasyon gibi cerrahi tedavilere göre iyi bir alternatif olup, ağır menstruel kanamada LNG-RİA ve diğer medikal tedaviler ilk basamak olarak benimsenmiştir. Aynı çalışma grubu LNG-RİA'nın ağır kanamayı azaltmakta yüksek etkinlikli, kolay tolere edilebilen, yüksek kullanıcı memnuniyeti olan ve cost-efektif bir tedavi yöntemi olduğunu vurgulamışlardır (55). Şu anda LNG-RİA ağır menstruel kanama ağır menstruel kanama tedavisinde 1. seçenek olarak düşünülmelidir (56).

2.5.3. Hormon Replasman Tedavisinde LNG-RİA

Östrojen replasman tedavisindeki karşılanmamış östrojen, artmış endometriyal hiperplazi ve malign transformasyon riski nedeniyle progesteronla kombine edilmeye ihtiyacı vardır. LNG-RİA bu amaçta çok başarılı bulunmuş, düzenli ve güvenli sikluslar sağlanmıştır (57).

HRT'de progestinlerin rahim içine uygulanması 10 yıllık bir zaman periyodunca araştırılmıştır. Varila ve arkadaşları östrojen replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda LNG-RİA kullanımının 6. ayında endometrial hiperplaziye karşı tam koruma sağladığını ve endometrium supresyonunun 5 yıla kadar sürdüğünü bildirmişlerdir (58). Menopozal çağıdaki uterin volümün daha az olması gerçeğinden yola çıkılarak daha küçük boyutta, 5 ve 10 µg LNG salınımı yapan LNG-RİA tasarlanmış ve bu sistemlerle yapılan çalışmalarda kanama paterni, endometrial baskılanma ve metabolik cevap konusunda bu iki sistemin 20 µg ile aynı

düzeydeki etkiyi sağlayabildiği bildirilmiştir. Günümüzde postmenopozal dönemde 14 µg/gün LNG salan FibroPlant kullanımı da yaygınlaşmaktadır. Postmenopozal dönemde bu sistemlerin kullanımının lipit profili ile ilişkisini inceleyen çalışmalar da olumlu etkiler rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda 20 µg'lık sistemin ilk 6 aylık dönemde HDL düzeyini minimum düzeyde düşürdüğü ancak takip eden süreçte lipit profiline etkisinin nötral olduğu gösterilmiştir.

Buna karşın yeni tasarlanan 5 ve 10 µg'lık sistemlerin kullanımı sırasında HDL kolesterolde %27-30'luk artış, LDL kolesterolde %13'lük azalma ve LDL/HDL oranında %33'lük azalma rapor edilmiştir. Oral progesteron, vaginal progesteron ve LNG-RİA'nın perkütan östrojen verilen kadınlarda lipit metabolizması üzerine güvenli etkileri olduğu ve her üç rejiminde endometriumda yeterli koruma sağladığı bildirilmiştir. Ancak LNG-RİA uygulanan hastalarda tedaviye uyum ve devamlılık daha yüksek orandadır (59).

2.5.4. Tamoksifen Tedavisinde LNG-RİA

Son yıllarda LNG-RİA'nın tamoksifen kullanan meme kanseri vakalarında, endometrial proliferasyonu engellemek için kullanılabileceği bildirilmiş ve böylece ileri incelemeleri gerektiren endometrial kanama olasılığı azalacak ve tamoksifene bağlı hiperplazi ve diğer patolojilerin önüne geçilecektir (59). Bununla birlikte bu endikasyonda rutin kullanımı için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (19).

2.5.5. Endometriyozis tedavisinde LNG-RİA

Endometriyozis dismenore, disparoni, non-siklik pelvik ağrı ve subfertilite ile giden bir hastalıktır. Dismenoresi olan kadınlarda endometriyozis insidansının % 40 ile % 60 kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir (60, 61).

Endometriozis konservatif cerrahi tedavi sonrası bir yıl içinde %10-15 rekürrensi olan ve 5 yıllık takiplerde %40-50 lere varan rekürrens oranı olan bir kronik hastalıktır (62, 63).

Cheong ve arkadaşları 10 yıllık takiplerde re-operasyon oranının % 51 olduğunu retroprospektif bir çalışmada yayınlamışlardır. Rekürrens tekrarlayan cerrahi nedeniyle hastanın yaşam kalitesinin düşmesi ve gelecekteki fertilitésinin tehlikeye atılması açısından gerçekten önemli bir problemdir (64, 65). Uzun semptomsuz dönem ve rekürrensi önlemek için cerrahi sonrası hormonal tedaviler sık kullanılmaktadır. GNRH agonistleri, danazol, KOK ve progestinler endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinde en sık kullanılan hormonal metotlardır. GNRH agonistleri ek tedavi yöntemleri arasında altın standarttır (66). Bu tedavi uzun yıllar veya gebelik elde edilemeye kadar devam etmek zorundadır. Aynı zamanda GNRH agonistlerinin indüklediği hipoöstrojenizm hastaların uyumunu ve tedaviye devam etmesini etkileyen çeşitli sistemik yan etkilerle ilişkilidir. Bu sebepten dolayı KOK ve LNG-RİA gibi yeni tedavi seçenekleri düşünülmüştür (67-70).

Endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinde LNG-RİA' nın mekanizmasını açıklayan çeşitli hipotezler sürülmüştür. Bunlardan birisi östrojen ve progestin reseptörlerinin azalmasına bağlı olarak ektopik endometrium dokusunda da azalan östrojen ve progesteron reseptörleridir (71, 72).

Diğer olasılıklar ise ektopik endometriumda anti proliferatif etki, glandüler atrofi ve desidüalizasyonun bir sonucu olan azalmış östrojen ile ilişkili büyüme faktörleri ve growth faktör binding proteinin direk etkisidir (73) veya LNG-RİA etkisi azalmış lokal vasküler anjiogenez, pelvik-damar konjesyonunda redüksiyon, artmış apoptozis, peritoneal sıvıdaki azalmış makrofaj aktivitesi ve lezyon ve ağrılardaki sitokin yanıtının modifikasyonu ile ilişkili olabilir (74-77).

LNG-RİA ilk olarak endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinde Vercellini ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (78). Pelvik ağrıda büyük bir azalma ve yüksek hasta memnuniyetini raporlamışlardır. Bunu izleyen başka bir pilot çalışmada Vercellini ve arkadaşları randomize kontrollü bir çalışmada endometrioziste LNG-RİA kullanımı ile laparoskopik konservatif tedaviyi karşılaştırmışlardır. 12 aylık takiplerde LNG-RİA kullanımının daha iyi sonuç verdiğini belirlemişlerdir (%10'a karşın % 45) (79).

Tanmahasamut ve arkadaşları benzer olarak, 55 konservatif cerrahi geçirmiş hastaları çift kör bir çalışmada incelemiş ve 12 aylık takip sonucunda LNG-RİA kullanan grupta dismenorede daha fazla bir azalma saptamışlardır. Dismenorenin 1 sene içinde rekürrensini LNG-RİA kullanan grupta daha az olduğunu belirlemişlerdir (%7,4 e karşın %39,1) (80).

Petta ve arkadaşları çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada LNG-RİA ile GNRH agonistlerini karşılaştırmış ve VAS ağrı skoru ve yaşam kalitesi açısından anlamlı bir fark olmadığını belirlemişlerdir (31).

Bunun yanında Bayoğlu ve arkadaşları 40 ağır endometriozis hastasını 12 ay inceleyen prospektif bir çalışmada farklı sonuçlar saptamışlardır. Onlar LNG-RİA kullanan grupta ilk 6 aylık takiplerde Total Endometriozis Severity Profil (TESP) skorunda azalma olduğunu ancak 12 aylık takiplerinde TESP skorunun tedavi öncesi değerlerine yükseldiğini belirlemişlerdir. Çalışmanın sonunda LNG-RİA kullanan grup GNRH agonisti kullanan gruba göre VAS ve TESP skorlarında anlamlı bir azalma olduğu, ancak hasta memnuniyetinin bu grupta daha az olduğunu belirlemiştir (81).

Tüm bunlar ışığında gebe kalmayı düşünmeyen kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda LNG-RİA iyi bir seçenektir.

2.5.6. Adenomyozis Tedavisinde LNG-RİA

Adenomyozis miyometriumda heterotopik endometrial gland ve stromanın olmasıyla giden ve menoraji ile dismenoreye sebep olan bir hastalıktır. Kesin tedavi histerektomidir en azından geleneksel olarak. Bunun yanında oral pills, danazol, GNRH agonisti, LNG-RİA, endometrial ablasyon/rezeksiyon, uterin arter embolizasyonu gibi alternatif yönetimler akla gelmelidir (51).

Adenomyozis için ilk LNG-RİA kullanımı 1997 yılında Fedele ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. LNG-RİA kullanan 25 hastayı adenomyozis ile ilişkili kanamalar açısından değerlendirmiş ve % 92'sinde Pictorial blood loss assesment chart (PBAC)'a göre azalmış kanama, azalmış dismenore semptomları ve anlamlı

düzyeyde artmış hemoglobın, hematokrit ve serum ferritin düzeyleri saptamışlardır (82).

Bragheto ve arkadaşları MR ile tanı konan ve monitörize edilen 29 adenomyozisli hastayı LNG-RİA kullanarak tedavi etmeyi araştırmışlardır. 6 ay sonunda VAS ağrı skorunda anlamlı azalma saptarken uterin volümde bir fark saptamamıştır (83).

Cho ve arkadaşları ile Sheng ve arkadaşları adenomyozise LNG-RİA kullanan hastaları 3 yıl takip etmiş ve azalmış menoraji ve VAS ağrı skoru ile yüksek hasta memnuniyeti rapor etmişlerdir (84, 85).

Özdeğirmenci ve arkadaşlarının LNG-RİA ile histerektomiye prospektif randomize bir çalışmada karşılaştırmış ve 1 yılın sonunda ilk grupta artmış hemoglobin değerleri, artmış yaşam kalitesi saptamışlardır (86).

Sonuç olarak LNG-RİA dismenore ve menoraji için efektif bir tedavi yöntemidir ve histerektomiye iyi bir alternatiftir.

2.5.7. Leiomyoma Tedavisinde LNG-RİA

Leiomyom reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen, ağır menstruel kanama, pelvik baskı ve ağrı, dismenore ve reproduktif disfonksiyonla giden bir durumdur (87).

Birçok çalışmada LNG-RİA myom ile ilişkili menoraji tedavisinde kullanılmıştır. Bu çalışmalarda myom ile ilişkili kanamaların tedavisindeki LNG-RİA başarısının idiopatik aşırı kanamaların tedavisindeki başarı kadar olmadığı görülmüştür (88-93).

Sivin ve Stern 7 yıl süren çok merkezli randomize prospektif bir çalışmada LNG-RİA kullanımının bakırlı RİA ile karşılaştırmış ve yeni gelişen myom sayısında azalma ile myom ile ilişkili cerrahide azalma olduğunu saptamışlardır. Ancak LNG-RİA kullanan grupta uterin volüm ve myom volümü açısından bir değişiklik olmadığını bulmuşlardır (94).

Leiomyomu olan kadınlarda LNG-RİA kullanımı uygunluğu ile ilgili submukozal myomların kaviteyi deplese etmesi gibi bazı kısıtlamaları vardır (95).

LNG-RİA expulsiyonun myomu olan kadınlarda % 0 ile % 20 arasında olduğu ve bunun myomu olmayan kadınlardaki expulsiyon oranlarından çok daha fazla (% 0 ila %3) olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda büyük uterin volümü olan kadınlardaki expulsiyonun çok daha fazla olduğu belirlenmiştir (88, 91, 96, 97).

2.5.8. Endometrial Hiperplazide LNG-RİA

Endometrial hiperplazi endometriyumun sürekli progesteron tarafından karşılanmayan estrogenik stimülasyonun neden olduğu morfolojik ve biyolojik değişikliğidir. Endometrial hiperplazi reproduktif çağdaki kadınlarda genelde Poli kistikover sendrom (PCOS)' lu hastalarda görülen kronik anovulasyon sonucunda oluşmaktadır (98).

Hormonal tedavi atipisiz, malignite olasılığının düşük olduğu spontan düzelmenin yüksek olduğu durumlarda standart tedavidir (99, 100).

Atipili endometrial hiperplazide total histerektomi, ooferektomi olsun olmasın, şu andaki standart tedavidir. Öte yandan hormonal tedavi fertilitisini devam ettirmek isteyen kadınlarda veya cerrahi için risk oluşturan medikal ko-morbid hastalıkları olan hastalarda seçilebilir bir alternatiftir.

Potansiyel terapötik hormon olarak progestinler, selektif estrogen reseptör modölatörleri, aromataz inhibitörleri ve GNRH agonistleri seçilebilir. Bunlar arasında progestinler uterusun korunmak istendiği olgularda en sık kullanılan alternatiflerdir. Bununla birlikte oral progesteronun sistemik yan etkileri ve düşük hasta kompliyansı olması atipili endometrial hiperplazide oral progesteronun standart yönetim olmamasına nedendir (101).

Oral progestinlerle karşılaştırınca birçok çalışmada LNG-RİA nın daha az sistemik yan etki ve endometrial hiperplazi tedavisinde yüksek etkisi olduğunu göstermiştir (102-106).

Gallos ve arkadaşları 24 çalışmayı inceleyen sistemik derleme ve meta analizinde 1001 endometrial hiperplazili hastada oral progestinle LNG-RİA kullanımını karşılaştırmıştır. Basit hiperplazili 213 kadında (9 çalışma) oral progestin kullanımının % 89 başarısına karşın, 72 LNG-RİA kullanan basit hiperplazili

kadınlarda (6 çalışma) % 96 başarı oranı bulmuştur. Bu oranlarda anlamlı bir fark bulamamışlardır ($p=0,41$).

Kompleks hiperplazili 389 hastada (9 çalışma) oral progestin tedavisi % 66 regresyon oranına karşın, 102 LNG-RİA kullanan hastada (4 çalışma) %92 oran bulunmuştur. Bu anlamlı bir fark olarak yansımıştır ($p<0,01$).

Atipili hiperplazide ise 189 kadın (14 çalışma) oral progestinle tedavi edilmiş % 69 başarı oranı saptanmış; 36 LNG-RİA kullanan kadında ise (7 çalışma) % 90 başarı saptanmıştır ($p=0,03$)(107).

Lee ve arkadaşları 12 hastada LNG-RİA kullanımını değerlendirmiş (4 basit, 7 kompleks, 1 atipili kompleks). Tüm olgularda regresyon saptanmıştır. Ortalama regresyon 4,5 ay olarak saptanmış (% 66'sında ilk 3 ayda regresyon bulunmuş). Tüm olgular da 9 ay içinde regresyon sağlanmıştır (108).

2.5.9. Erken-Evre Endometrium Kanseri ve LNG-RİA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerdeki en sık görülen jinekolojik malignitedir (109). Olguların çok büyük kısmı postmenapozal kadınlardır, % 14 kadarı premenapozal kadınlar iken % 3 ila % 5 kadarını da 40 yaş altı kadınlar oluşturmaktadır. Bu %3 ila %5 in %70 i ise ilk tanı konulduğunda nullipardır (110, 111).

Histolojik bakılarında % 84'ü iyi prognozla seyreden endometriod adenokarsinomdur (112). Genç kadınlarda endometrium kanseri genelde daha erken evrede tanı alır, daha iyi differansiyedir, endometriod tiptir, aynı zamanda iyi prognoz gösterir (113). Şu anki standart tedavi cerrahi evreleme olsun-olmasın, histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir (114-116).

Bununla beraber birçok çalışmada erken evre endometrium kanseri ve fertilité arzusu olan kadınlarda hormonal tedavinin etkin ve efektif bir alternatif olduğunu göstermiştir (117-121).

Progestinler endometrium kanseri tedavisinde ilk seçeneklerdir. Progestinler endometrial glandlarda sekretuar değişiklikler yapar, östrojen reseptör

fonksiyonlarını inhibe eder, endometrial hücre mitozunu engeller, apoptozisi artırır ve ek olarak bazı progestinler antianjiogenik etkilidir (122).

Gallos ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalize göre toplamda 408 kadının araştırıldığı 32 çalışmada fertilité arzusu nedeniyle medikal tedavi alan bunlar arasında progestinler, LNG-RİA, GnRH agonistleri, aromataz inhibitörleri ve histeroskopik rezeksiyon % 76 regresyon oranı, % 40,6 relaps oranı ve % 28 canlı doğum oranı saptamışlardır (123).

Montz ve arkadaşları Uluslararası jinekoloji ve obstetrik federasyonu (FIGO) stage 1A, grade 1 endometrium kanserinde perioperatif komplikasyon riski yüksek olan hastalarda LNG-RİA ile tedaviyi kullanmıştır. 12 hasta arasında 6 ay sonunda biopsi sonucu negatif % 64 hasta ve 12 ay sonunda biopsi sonucu negatif olan % 75 hasta saptamıştır (124).

Cade ve arkadaşları 16 hastayı araştırmış ve 4 hastayı medroksi progesteron asetat (MPA) ile tedavi etmiş, 3 hastayı LNG-RİA ile tedavi etmiş, 9 hastayı ise her ikisiyle kombine tedavi etmiştir. Hastaların 10'u tedaviye yanıt vermiştir (sadece MPA olan 2, sadece LNG-IUS olan 1, kombine olan 7). Ortalama tedaviye yanıt süresi ise 5,5 ay olarak saptanmıştır.

Yine bir çalışmada 5 genç hasta günlük 500 mg MPA'ya ek olarak LNG-RİA tedavisi verilmiş, 4 hastada tam remisyon saptanmıştır. Kalan 1 hastada ise parsiyel remisyon bulunmuştur (125).

Fertilitesini korumak isteyen erken evre endometrium kanseri olan genç kadınlarda LNG-RİA ek olarak oral progestin tedavisi etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Buna rağmen % 40 üstünde olan relaps oranı nedeniyle fertilitésini tamamlamış kadınlarda histerektomi düşünölmelidir (123, 126).

2.5.10. Yan etkiler

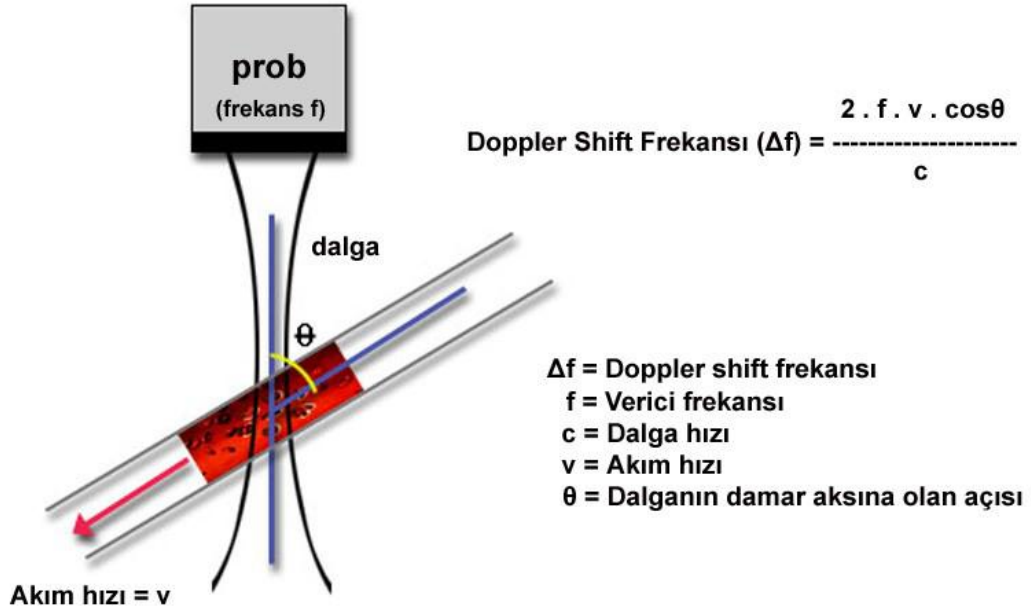
Kanama paterni değişikliği ve overde folikül kisti oluşumu % 10 hastada görölen en sık yan etkilerdir. LNG-RİA ilk 3-6 ayda % 45,6 oranında lekelenme şeklinde kanama yaparken, 6. aydan sonra % 20-35 hastada amenore görölr.

Lekelenmenin mekanizması; levonorgestrelin endometrial anjiogenezisi uyarması ve neovaskularizasyon ve endometrial yüzeyde mozaik alanlar oluşturması olabilir. Bu yeni ve yer yer oluşan damarlanmalar lokal atrofi alanları oluşturarak ilk aylarda spotting tarzında kanamalara neden olur. Ayrıca levonorgestrel estradiolü daha az potent olan östrona dönüştüren 17- β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesini artırır, bu da kanamaları artırabilir (127, 128).

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. Kistlerin oluşum mekanizması; ovulasyonun parsiyel süpresyonu sonucu ovaryan folikülün gelişimi ancak çatlayamayarak 1-2 ay persiste etmesidir. RİA'nın mekanik etkilerine bağlı, pelvik ağrı ve perforasyon nadirdir. Aracın ilk takılması ve sonrasındaki 1 ay içinde pelvik ağrı görülme oranı % 18 iken daha sonra bu şikayet tamamen kaybolmuştur. Mirena'ya bağlı yabancı cisim reaksiyonu ve enfeksiyon görülmemiş, hatta Mirena'nın Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) riskini oral kontraseptifler kadar azalttığı görülmüştür. Bunun nedeni levonorgestrelin servikal mukusu kalınlaştırarak assendan geçişi önlemesidir. Genel olarak yan etkilerin oranına bakıldığında en sık yan etkinin % 60'a varan oranla oligomenore ve amenore, lekelenme, sonra sırasıyla mastalji, over kisti ve kilo artışı olduğu görülür (50, 129, 130).

2.6. Uterin Arter Doppleri

Sonografi, fizikçi Johann Christian Doppler (1803-53) tarafından gökyüzü cisimlerinin hareketi açıklanması amacıyla matematiksel olarak tanımlanmıştır. Medikal tanıda dopplerin kullanılması prensibi, proba farklı hızlarda yaklaşan veya uzaklaşan damarlardaki eritrositler kullanılmaktadır. Eritrositlerden yansıyan ve proba geri gelen ekosinyalleri, başlangıçta salgıladıkları frekanstan (f) farklı bir frekansla kaymaktadır (Δf). Frekans kayması (Δf), kan akım hızının büyüklük ve yönüne bağlıdır ve matematiksel olarak ifade edilir (131, 132).



Şekil - 3. Doppler sonografinin prensibi

$$\Delta f = \frac{2 \cdot f \cdot v \cdot \cos\theta}{c}$$

Δf , gönderilen frekans (f) ile yansıyan sinyalin frekansı arasındaki doppler shift frekansıdır. Eritrosit hızına (v) ve doppler dalgası ile damar aksının arasındaki açının kosinusüne ($\cos\theta$) orantılıdır. Δf , inceleme medyumundaki dalga hızı (yaklaşık 1540 m/sn) ile ters orantılıdır ve tıbbi uygulamalarda genellikle duyulabilen çerçevede 500-20.000 Hz civarındadır. Faktor olarak 2'nin kullanılmasının nedeni, impuls-eko sisteminde doppler etkisinin iki defa etkin olmasından kaynaklanmaktadır: İlki probdan yansıtıcı eritrositlere kadar geçen süre, ikincisi de yansıyan sinyalin yine proba ulaşmasına kadar geçen süredir. Bilgi işlem sistemlerine bakılarak, tek boyutlu ve iki boyutlu yöntemlere ayrılabilir.

2.6.1. Tek Boyutlu (spektral) Yöntem

Bu yöntemde incelenen damar tek bir ultrason dalgası tarafından kesilmekte, akım hızları dalga yönü boyunca analiz edilmektedir.

2.6.2. İki Boyutlu Yöntem

Burada birçok ölçüm alanında, aynı anda saptanan hareket veri sonuçları hacimsel bir dağılımla ifade edilmektedir. Bunun için, birden fazla ultrason dalgası oluşturularak, derinlik seçimine göre analiz edilmekte ve sonuç renkli olarak B-Mod görüntü üstüne yapıştırılmaktadır. Bu yöntemde, hacimdeki elemanların ortalama hızları ve akış yönleri (renge kodlanmış dupleks sonografi) veya hareketli eritrositlerin sayısının veya akımının yoğunluğunun (power doppler yöntemi) ölçüsü olarak, amplitud karelerinin toplamı, görüntü şekline dönüştürülmektedir.

2.6.3. Hareket Tespitinde Tek Boyutlu Yöntemler Renkli Dalga (CW) Doppler

CW dopplerde proba iki ayrı kristal yerleştirilmekte, birisi devamlı verici, diğeri de eş zamanlı alıcı olarak işlev görmektedir. CW dopplerin devamlı çalışması ile, ekonun seçilen derinlik ve hacimsel yerleşirimi olası değildir. Yöntemin avantajı ise çok yüksek kan akım hızlarının da analiz edilebilmesidir.

2.6.4. Kesikli Dalga (PW) Doppler:

PW doppler, akım hızlarının seçilen derinlikte ölçümünü yapabilmektedir. Burada hem alıcı, hem de verici fonksiyonu olan (B-Mod yöntemindeki gibi birbirini izleyen kısa impulslar gönderebilen) tek bir ortak kristal bulunmaktadır. Doppler ölçümü yapılmak istenen alana impulsun gidip dönmesi sırasında geçen süre (T) sırasında, ekonun alınabilmesi için kısa bir süre için “ölçüm kapısı” (dopplergate)

açılmaktadır. Kullanıcı tarafından ölçüm kapısının büyüklük ve derinlemesine konumu, B-Mod görüntü veya renkli doppler görüntü izlenerek ayarlanmaktadır.

2.6.5. Demodülasyon:

Eko sinyalinin hız bilgisinin elde edilebilmesi için “demodülasyon” ilk adımdır. Burada doppler sinyalinin (doppler frekansı Δf), referans (verici) frekansından ayırımı söz konusudur. Demodülasyon, eko sinyalinin aynı yöndeki ve low pass filtrelili referans sinyali ile karıştırılmasını sağlayan bir faz detektöründe gerçekleşmektedir.

2.6.6. Spektral Analiz:

Eritrositlerden proba dönen eko içinde, her bir eritrositin hızının dağılımını içeren bir frekans karışımı bulunmaktadır. Bundan dolayı bir sonraki basamak, doppler sinyali içinde mevcut frekansların dağılım ve amplitüdlere göre analizi gelmektedir. Spektral analiz, “Fast-Fourier-Transformation;(FFT)” denen matematiksel yöntemle mümkün olabilmektedir. İnsandaki duyma duyusuna, yani bir sesi alt seslere ayırabilme yeteneğine benzer şekilde, FFT işlemcisi ile demodüle bir sinyalin içinde yer alan harmonik doppler parçacıkları, amplitüdlere göre ayrılabilir.

2.6.7. Doppler Spektrumu:

Analizin sonucu, ya belli bir zamandaki amplitüd-frekans diyagramı, ya da tıpta en fazla kullanılan şekliyle kalp siklusu boyunca bir frekans-zaman diyagramı (doppler spektrumu) olarak verilmektedir. Doppler frekanslarının, belli bir zamandaki amplitüdlere, görüntüyü oluşturan noktaların parlaklığı ile ifade edilmektedir.

2.7. Hareket Tespitinde İki Boyutlu Yöntemler

2.7.1. Renkli Dupleks Yöntemi:

Spektral PW dopplerde tek bir ölçüm yerindeki hız dağılımının zamansal süreci incelenirken, renkli dupleks yönteminde tüm görüntü alanındaki, veya bir kısmındaki, birden fazla ölçüm yerindeki akım hızları analiz edilmektedir. Bu yöntemde hem akım yönünü gösteren, hem de renklerin parlaklığı ile akım hızı konusunda fikir veren “kırmızı-mavi” gibi renk kodlaması kullanılır. Yavaş akımların gösterilmesini ve iyi bir renk dolumu sağlayan farklı renk kodlama sistemleri bulunmaktadır.

2.7.2. Power Doppler veya İntensite Yöntemleri

Renkli doppler, akım yönüne bağımlı olarak gösterdiği halde, power dopplerde akım yönden bağımsız bir bütünlük içinde temsil edilmektedir. Akım verileri yönden bağımsız algılanmakta, katlanmakta ve zamansal entegrasyonla renklendirilmekte ve sonuçta görüntüye dönüştürülmektedir. Tüm mevcut sinyallerin entegrasyonu ile gözle görülebilen bir sensitivite artışı ile sadece damar ana dalları değil, dokuların kanlanması da ortaya konulabilmektedir.

Tek boyutlu eski yöntemlerin avantajı, fiyatlarının düşük olması ve yaygın sistemler olmalarıdır. Dezavantajları ise, özellikle abdomendeki uygulamalarda çok zaman gerektirmesi ve doku ve tümör perfüzyonu değerlendirmesine imkan tanıyamamalarıdır. CW, PW ve renk kodlu dupleks sonografide doppler yasası geçerli olduğundan, renk enformasyonu spektral doppler gibi açı bağımlıdır. Damarda akım hızı değişmediği halde damar aksı ile doppler dalgası arasındaki açığa göre renk gölgesi ve renk yoğunluğu değişebilmektedir. Normal renkli doppler modunda, açı bağımlılığı renk kodlu görüntüleme için tipik olarak oluşmaktadır.

Kan probdan uzaklaştığında kırmızı olarak kodlanmakta, kan proba doğru yöneldiğinde mavi ile kodlanmaktadır. Çünkü damar ile prob arasında daha küçük

bir doppler acısı oluşmaktadır (psödojet). Santralde damar dik olarak görüldüğünden, burada akım izlenmemektedir. Bu diferansiye alan siyah olarak gösterilmektedir (psödooklüzyon).

Power dopplerin belli bir zaman intervalindeki tüm akım verilerinin entegrasyonu nedeniyle sensitivitesi çok yüksektir, ancak organ veya probun hareketlerine daha duyarlı olduğundan, daha fazla deneyim isteyen bir inceleme yöntemidir.

2.7.3. Doppler Spektrumunun Analizi

2.7.3.1. Doppler Eğrisi:

Doppler spektrumu, spektral bandın genişliği, doppler eğrisinin eğiminin dikliği, sistolik (peak) ve enddiastolik hızlar ile tariflenmektedir. Eğrinin sol yanı sistolun başlangıcına, sağ yanı ise enddiastolik akıma karşılık gelmektedir. Spektrumların analizi için bir veya iki kalp siklusu değerlendirilmektedir. Spektrumun şekli, bu esnada kanlanan organın lokal bulgularını yansıtmaktadır.

Frekans Bandının Genişliği:

Damardaki tüm kan hücreleri aynı hızla dolaşırken, tipik olarak frekans oynamasının olmadığı ince bir frekans bandı oluşmaktadır. Bu, erken sistolde büyük damarlar için normaldir. Duvardaki düzensizlikler türbulansa neden olmakta ve böylece spektral bant genişlemekte ve frekans oynamaları başlamaktadır. % 50'den fazla stenozlarda lokal akım hızlanması nedeniyle jet hızları fenomeni ortaya çıkmakta ve bu durum uygun açı düzeltimi sonrası doppler spektrumundan analiz edilebilmektedir.

2.7.3.2. Pulsatilite İndeksi:

Doppler spektrum şeklinin analizi için çok farklı teknikler önerilmiştir. İlk olarak Gosling, pulsatilitenin değerlendirilebilmesi için bir endeks tarif etmiştir (132). Siklus sırasında sistol ve diastoldeki akımın farkını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüdür.

Maksimal sistolik doppler shift frekansından enddiastolik frekans (D) çıkarılarak ve elde edilen değerin, mevcut maksimal frekans kaymasının zamansal ortalamasına (Time average velocity: TAV) bölünmesi ile hesaplanmaktadır.

$$PI = \frac{S - D}{TAV}$$

2.7.3.3. Rezistans İndeksi:

Pourcelot'un tariflediği RI, pulsatilitenin acıdan bağımsız bir ölçümüdür (131). Burada S maksimal pik frekansına, D enddiastolik frekansa karşılık gelmektedir.

$$RI = \frac{S - D}{S}$$

2.7.3.4. S / D oranı:

Eğri analizi için farklı parametreler tarif edilmiştir. Temelde eğrinin uyumu, dikliği, pik frekansı ve belli başlı başka parametreler bulunmaktadır. Semikantitatif analiz için tarif edilen birçok endeks arasında sadece S/D oranı, PI ve RI gibi yaygın kabul görmüştür (131-134).

2.8. Vasküler Anatomi Ve Doppler Parametreleri

Common iliak arter psoas kaslarına doğru öne ve mediale doğru yerleşir. Sağ common iliak ven önce yukarıya sonra laterale sağ iliak artere doğru yükselir. Sol common iliak ven medialde yükselir ve daha sonra sol common iliak artere doğru arkadan yükselir. common iliak arter sağ ve sol iliak artere ayrılmak üzere bölünür. Eksternal iliak arter alt ekstremitenin kanlanması için büyük bir kısmını sağlar. İnternal iliak arter pelvik organların, pelvis duvarının, perinenin ve gluteal bölgenin kanlanmasını sağlar.

Eksternal iliak arterler gerçek pelvise girmeden yalancı pelvis boyunca ilerler. Nongravid durumda eksternal iliak arterin çapı internal iliak arterin çapından daha fazladır. Eksternal iliak arterler psoasın medial sınırı boyunca bitişik yol izlerler ve inguinal ligaman seviyesinde femoral kanaldan pelvisi terk eder. Sağ eksternal iliak ven medialde ve sonra sağ eksternal iliak artere doğru arkadan yükselir. Sol eksternal iliak ven medialde sol eksternal iliak artere doğru yükselir.

İnternal iliak arterler L5 -S1 intervertebral disk seviyesinde sakroiliak eklemin hemen önünde büyük siyatik foramenin arka sınırının yaklaşık olarak 4 cm arkasında common iliak arter bifurkasyonundan sonra başlar. İnternal iliak arterler daha sonra ön ve arka bölüm olarak ikiye ayrılırlar. Bu büyük siyatik foramenin içine doğru arkadan geçer. Ön bölüm 1, umbilikal ve üst vezikal 2, alt vezikal 3, uterus 4, vaginal 5, orta rektal 5, obturator 6, internal pudendal 7, alt gluteal olarak dallara ayrılır. Arka bölüm ise iliolumbal, lateral sakral ve üst gluteal dallarına ayrılır. İnternal ve eksternal iliak arterlerin karakteristik doppler kan akımları yüksek hız ve yüksek impedanslı sinyal şeklindedir. İnternal iliak arter ön kısmında ureter, over, fallop tüplerinin fimbriyal ucu yer alır. İnternal iliak venler arterlerinin birebir arkasında yer alır.

Reproduktif çağıdaki hastalarda transvaginal renkli akım doppler (TVCFD) hastaların % 99'unda internal iliak arterleri, % 95'inde eksternal iliak arterleri gösterebilir. Postmenopozal hastalarda internal iliak arter ve eksternal iliak arterler sırasıyla % 82 ve % 78 oranında görüntülenir. Transvaginal sonografide bazen internal iliak arterlerin ön ve arka bölüme ayırımı yerli görüntülenebilir.

Uterin arterler levator ani'nin medialinde servikse doğru yerleşiktir. Serviksten yaklaşık 2 cm uzakta üst ve önden üreteri çaprazlar. Uterin arter kıvrımlı bir şekilde fallop tüplerinin ve uterusun birleşimine broad ligamanda uterusu doğru lateralde yükselir. Uterus kornundan uterin arterler over hilusuna girmek için lateralde seyrederek ve ovaryen arter ile birleşerek sonlanır. Uterin arter serviksi beslemektedir. Uterin arterlerin servikal dalları birisi vaginanın önünde diğeri de arkasında olan vaginanın azygos arterlerini oluşturmak için vaginal arter ile anastomoz yapar.

Uterin arterler uterusun ana beslenmesini sağlar. Uterin arterlerin ovaryen ve vaginal arterlerle anastomoz yapmalarına rağmen uterin arterlerden olan uterin kan desteğinin predominansı, uterin arterler diğerk damarlardan farklı olarak hamilelikte hipertrofiye uğraması gerçeği ile vurgulanır. Uterusa doğru lateralden yükselirken multipl dallara ayrılır ve uterus duvarlarına giren ve daha sonra myometriyumun dış ve orta katmanları arasında ortada birbirleri ile aşırı bir şekilde anastomoz yapan ön ve arka arkuat arterlere ayrılırlar. Radial arterler arkuat arterlerden multipl dallardan oluşur ve myometriyumun derin tabakalarına ve endometriyumda zengin kapiller ağı beslemek için ortada seyrederek. Endometriuma girmeden önce radyal arterler endometriyumun spiral ve düz arterlerini verir. Düz arterler endometriyumun bazal tabakasını beslemektedirler. Muskuler spiral arterler endometriyumun 2/3 yüzeysel tabakasını beslerler ve menstrüel siklusun sekretuvar fazında daha uzun ve kıvrımlı hale gelirler.

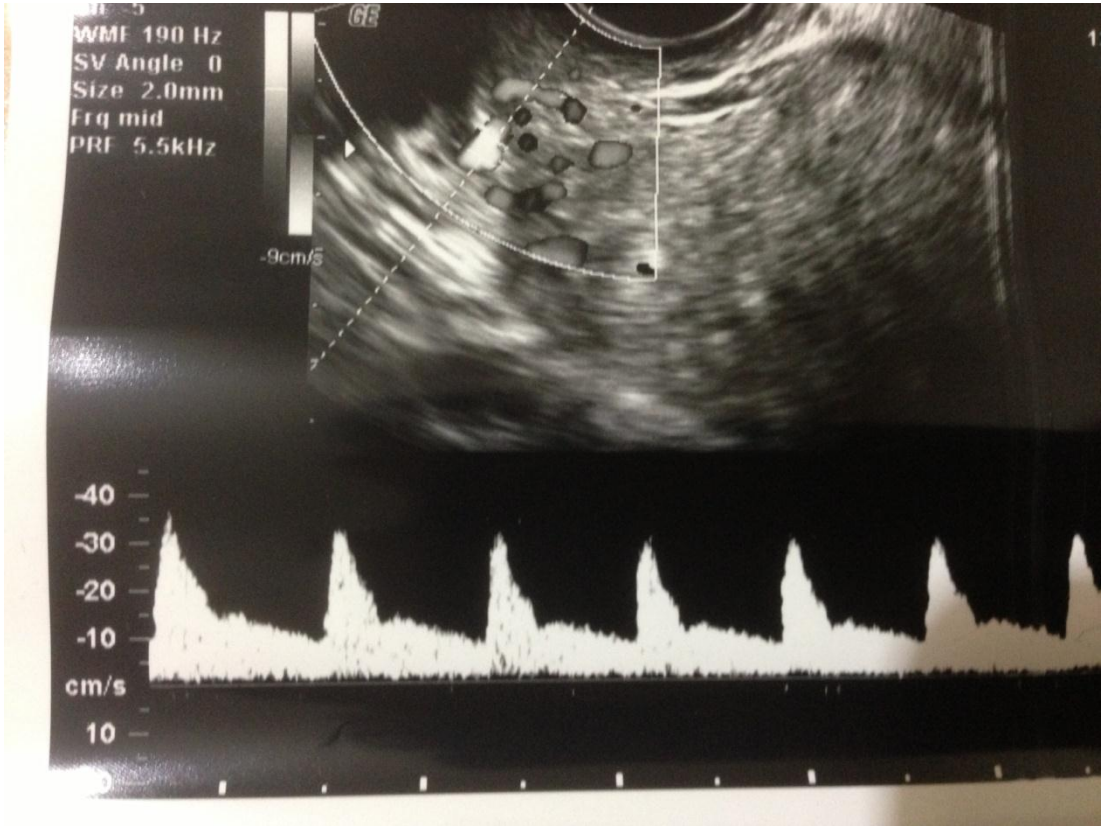
Direnç indeksi (RI) ve pulsatilite (PI) indeksi vasküler empedansın doppler indeksi olarak sık olarak kullanılmaktadır. Karışıklığı ortadan kaldırmak için bu gözden geçirmede sadece direnç indeksi değerleri sunulmuştur. İnfertilite literatürlerinin büyük kısmında vasküler empedansın gösterilmesinde pulsatilite indeksi kullanılmaktadır. Ek olarak, pik sistolik hızlar ve direnç indeksi değerleri bir çalışmadan diğeriye değişiklik göstermektedir.

Renkli doppler kullanılması ile (TVS veya TAS) uterin arterler reproduktif hastaların neredeyse tamamında ve postmenopozal hastaların % 80'inde servikokorporal bileşke seviyesinde serviksin lateralinde tanımlanabilir. Uterin arterler renkli doppler fallop tüpleri ile uterusun bileşkesine doğru broad ligamanının içerisinde uterusu doğru yükselirken görüntülenebilir.

Uterin arterin titreşimli (pulsed) doppler dalgaları normal-yüksek ve yüksek dirençli kan akımı şeklinde gösterilir. Uterin arterin direnç indeksi (RI) östrojen ile bağlantılı olarak artmış kan akımı yüzünden değişkendir. Postmenopozal kadınlarda direnç indeksi (0.89 ± 0.06) reproduktif çağıdaki kadınlara nazaran (0.86 ± 0.04) istatistiksel olarak daha yüksektir.

Kurjak ve Kupesic postmenopozal kadınlarda direnç indeksi değerlerinin menopozdan sonra yıldan yıla arttığını göstermişlerdir. Reproduktif çağıdaki kadınlarda direnç indeksi menstruel siklusun proliferatif fazında (0.88 ± 0.05) luteal fazına (0.84 ± 0.06) oranla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

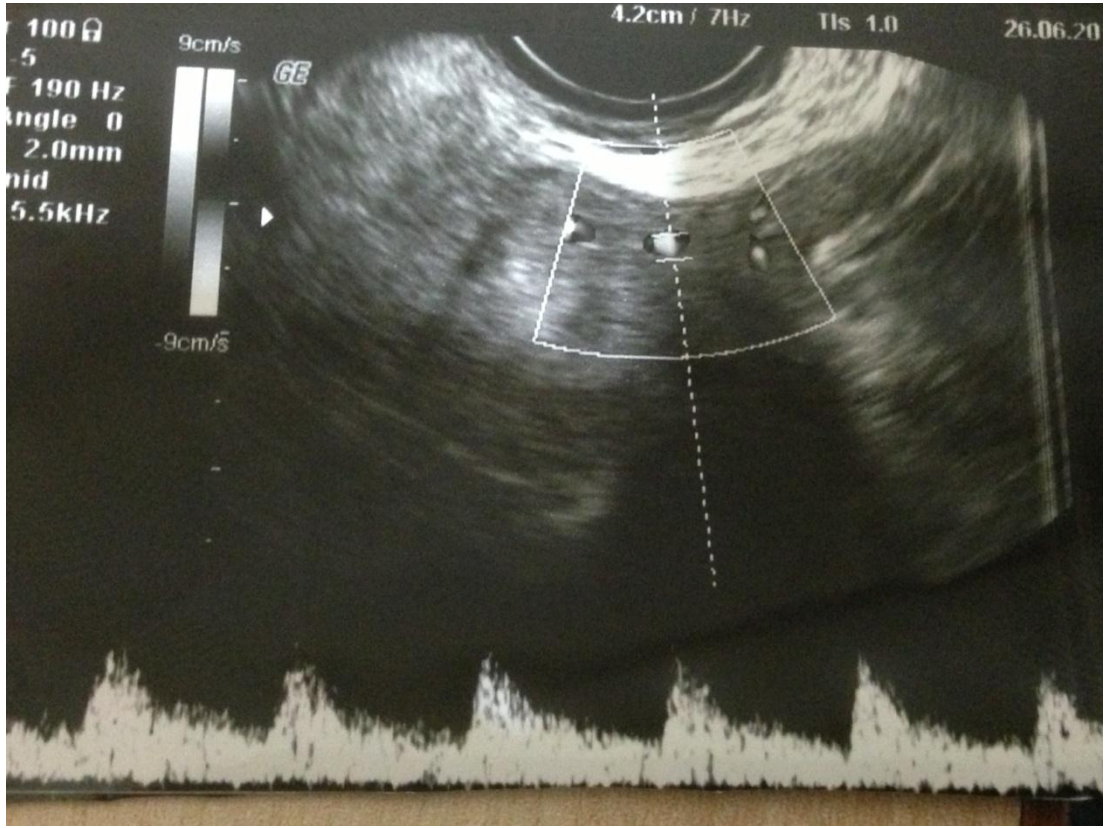
Proliferatif faz boyunca ovulasyondan 1-2 gün önce direnç indeksi düşmüştür ve ovulasyondan 24 saat önce yükselmiştir. Genel olarak sağ ve sol uterin arterler arasında ovulasyonun olduğu taraf dikkate alınmaksızın direnç indeksi değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Uterin arter direnç indeksi (RI) gebelikte anlamlı olarak azalmıştır.



Resim 3: Uterin arter doppler görüntüsü

Radial arterlerde ortalama pik sistolik akım hızı yaklaşık olarak 23 cm/sn (Aralık; 9-44 cm/sn), foliküler fazda ortalama RI 0.74 iken düşerek luteal fazda ortalama 0.68 olarak saptanmıştır. Radyal arterin RI aralığı yaklaşık olarak 0.59-0.86'dır.

Radyal arterin görüntülenmesi menopozdan sonra ilerleyen yaşlarda daha zor hale gelmektedir. Kurjak ve Kupesic'in çalışmalarında 16 yıldan daha fazla postmenopozal olan kadınların sadece % 33'de radyal arterler sonografik olarak görüntülenebilmiştir.

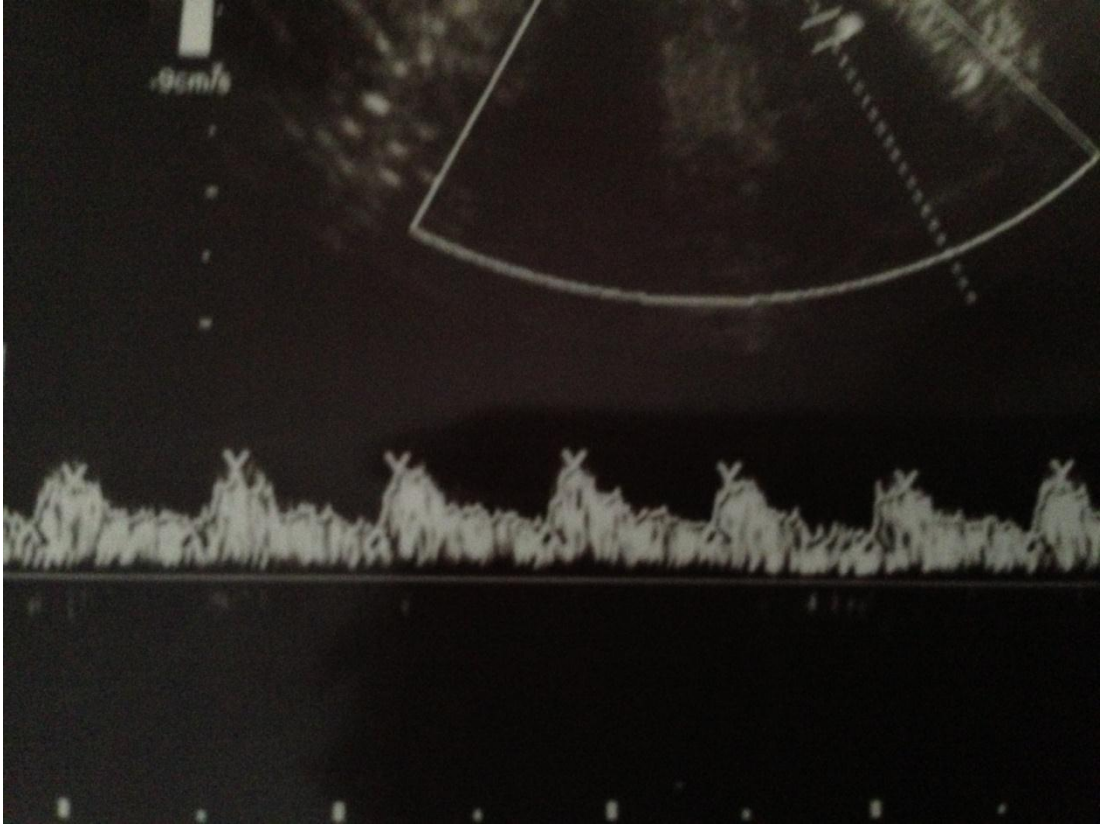


Resim 4: Radial arter doppleri

Endometriyal kan akımının (spiral arter) görüntülenmesi sıklıkla en erken menstrüel siklusun sekizinci gününde periovulatar periyoda mümkündür. Transvaginal renkli akım doppler (TVCFD) kullanılarak bu periyoda spiral arterler endometriyumun fonksiyonel bölgesinde görüntülenebilir. Spiral arterlerin direnç indeksi (RI) foliküler fazda 0,64'ten luteal fazda 0,50'ye düşmektedir. Bir ile beş

yıllık postmenopozal olan kadınlarda Kurjak ve Kuperic spiral arterlerde ortalama direnç indeksinin 0,72 olarak göstermişlerdir.

Bir ile beş yıllık postmenopozal olan kadınların sadece %30'unda spiral arterleri gösterebilirken, 5 yıldan daha fazla postmenopozal kadınların hiçbirinde spiral arterleri görüntüleyememişlerdir. Subendometrial alanda ve fonksiyonel bölgede spiral arterleri görüntüleme başarısızlık infertilite ile alakalı olabilir ve invitro fertilizasyonda prediktif bir sonuç olabilir.



Resim 5: Spiral arter doppleri

Uterin venöz kanallar arterlere benzer yolları takip ederler. Arkuat venöz pleksus arkuat arterlere eşlik eder ve myometriumu dairesel olarak geçer. Venöz pleksus birlikte olduğu arteriyel kanallara göre daha geniştir ve transabdominal ve transvaginal yaklaşımlarla sıklıkla sonografik olarak tanımlanabilir (135, 136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif tek kollu çalışma 15 mart 2011 ila 15 mayıs 2013 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapılmıştır. Çalışmaya Jinekoloji polikliğine anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran reproduktif ve premenopozal dönemdeki kadınlar dahil edilmiştir.

Önceden tanımlanmış çalışma dışı bırakılma kriterleri;

- Gebelik ve emziren
- Gebelik isteyen
- Postmenapoz ve prepubertal dönemde olan
- Aktif veya son üç ay içerisinde pelvik enflamatuvar hastalık öyküsü olan
- Son üç ay içinde seksüel geçişli hastalık öyküsü veya riski olan
- Uterin kaviteyi bozan endometrial polip,submüköz myomu olan
- 12.gebelik haftasından büyük uterus olan
- Son 2 ay içinde progesteron veya KOK kullanan
- Şiddetli depresyon veya öyküsü olan
- Over tümörleri veya kistleri (çapı>5cm olan)
- Servikal invaziv ve preinvaziv lezyonlar
- Malignite öyküsü olan
- Uterin malformasyon
- Son üç ay içinde tromboemboli geçiren

-Anormal endometrial örnekleme sonuçları;

olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kriterlere uyan 117 hasta çalışmaya alındı çalışma için hastane etik kurulundan onay alındı. Mirena uygulanmadan önce tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı ve sözlü onamları alındı. Tüm hastaların ayrıntılı hikayeleri alındı ve hepsine jinekolojik muayene yapıldı.

Olgulardan servikal patolojiyi dışlamak için smear alındı. Şüpheli olgularda endometrial kaviteyi değerlendirmek için sonohisterografi yapıldı. Yine endometrial hiperplazi ve maligniteyi dışlamak amacı ile endometrial biyopsi yapıldı.

Tüm hastalara Ultrason muaynesi geç foliküler fazda (mens bitiminden 8 gün sonra) yapıldı. Tüm ultrasonografik incelemeler aynı kişi tarafından 5 MHz sector(Voluson 730 pro-expert, General electric medical system) transvajinal prob kullanıldı. Bu sırada mirena takılmadan önce uterin arter, radial arter, Spiral arter ve dopler ölçümleri yapıldı. Eş zamanlı uterus ve over boyutları ve endometrial kalınlık ölçümleri yapıldı. Daha sonra uterus sagittal plana alınarak internal servikal os görüntülendi prob yana kaydırılarak korposervikal bileşkede paravasküler servikal pleksus vizualize edildi ve internal servikal os a yakın uterin arter akım hız dalga formları elde edildi. Ardışık üç benzer dalga PI(pulsatilite indeksi) ve RI(rezistans indeksi) hesaplanması için donduruldu. Üç ölçümün ortalaması alınarak veri tabanına kaydedildi. Tüm bu aşamalar sağ ve sol uterin arter için tekrarlandı.

Akabinde yine uterus sagittal planda anterior veya posterior korpusta arkuat arter görüntülendi ve radial arter çıkışı bulunarak intramiyometrial bölgede akım hız dalga formları görüntülendi. Ardışık üç dalga formu görüldüğünde PI ve RI ölçümleri yapıldı.

Yine sagittal planda subendometrial bölge 5mm genişliğinde hipoeoik halo'dan oluşmakta ve hiperekojenik marjini(bazal endometriumu) çevrelemektedir. Renkli dopler subendometrial bölgedeki kan akımını değerlendirmek için kullanıldı. Puls tekrarlama frekansı 3cm/s aralığında seçildi ve renk gain; 80±2 küçük damarlardaki kan akımını tespit edecek şekilde ayarlandı. Spektral(işımsal) dalgalanma yüksek renk yoğunluklu damarlardan elde edildi. Bu dalgalanmanın devamlı olduğu doğrulandıktan sonra spiral arter PI ve RI değerlerini elde etmek için

ardışık üç benzer dalga formu seçildi. Üç ölçümün ortalaması alınarak veri tabanına kaydedildi. 12. ayın sonunda olguların tamamında uterin arter ve radial arter ölçümleri elde edilirken, sadece 26 hastada spiral arter ölçümleri elde edildi. Endometrial kalınlık sagittal bölgenin en kalın parçası olarak ölçüldü. 12. ayın sonunda endometrial kalınlık ölçülürken LNG-RİA tarafından yaratılan akustik gölgelemeden kaçınmak için endometrial kalınlık ölçümü vertikal kol tarafından yapıldı.

Takip sonunda tüm olgularda subendometrial kanlanmada ileri derece azalma izlendi ve 26 hastada (%23,6) spiral arter dopler ölçümleri elde edilebildi. Uterus ve overler elipsoid organlar olarak kabul edildi. Her iki organın üç çapı kullanılarak yapılan volüm hesaplamasında $V=D1 \times D2 \times D3 \times 0,52$ formülü kullanıldı (D1: Transvers çap, D2: Antero-posterior çap, D3: Longitudinal çap). Uterusun longitudinal çapı ölçülürken sagittal planda fundus tepesinden serviksi içine almayacak şekilde ölçülen mesafeyi dikkate aldık. Daha sonra probu 90° çevirerek kornual bileşke düzeyinden uterusun transvers çapını ölçtük. Aynı düzlemde fundusun en şişkin olduğu yerden antero-posterior çapını ölçtük. Overleri internal iliak arterin ve venin medialinde görüntüleyerek üç düzlemde boyut ölçümü yaptık. Longitudinal düzlemde arter ve veni görüntüledikten sonra probu mediale doğru açılarak bu düzlemde longitudinal ve transvers çapını ölçtük. Probu 90° çevirdikten sonra en kalın olduğu yerden antero-posterior çapını ölçtük. Tüm olgulardan başvuru sırasında ve 12. ayın bitiminde hemogram ve pıhtılaşma parametreleri (PT, PTT, INR) çalışıldı. Ayrıca adet kanama miktarını laboratuvar koşullarında ölçme imkanımız olmadığından hasta şikayeti objektif bulgu olarak kabul edildi.

Kanama miktarı, tedavi etkinliği kanama gün sayısı ve aylık ped sayısı ile takip edildi. Tüm hastalardan adet günlüğü tutmaları istendi. Subjektifliği azaltmak için hastalara devamlı aynı marka ped kullanmaları ve aynı miktarda kirlenince pedlerini değiştirmeleri önerildi. Çalışmaya alınan olgularda varsa vajinal enfeksiyonlar tedavi edildi.

Mirena adetin ilk 7 günü içinde (tercihen 5.gün) aynı kişi tarafından steril şartlarda uygulandı. Uygulama öncesi ve sonrasında proflaktik antibiyotik verilmedi. Uygulama sırasında lokal veya sedasyon anestezisiye gerek duyulmadı. Mirenanın doğru yerleşiminin tesbiti için işlem öncesi ve sonrasında transvajinal ultrason yapıldı. Hastalara Mirena ile ilgili herhangi bir şikayetlerinin olması durumunda

tarafımıza başvurmaları önerildi. 24 saat danışmanlık hizmeti verildi. Çalışma süresince antianemik tedavi verilmedi. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmadı. 12. ayda hastalara telefonla ulaşarak kontrollere çağırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample T testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

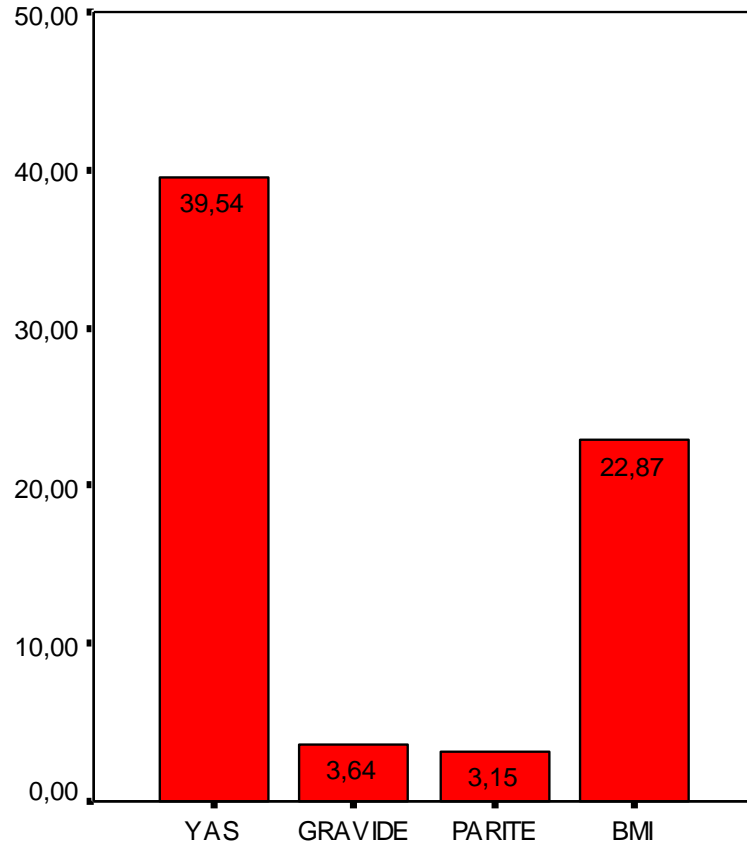
Levonorgestrel salgılayan intra uterin araç 117 gönüllü olguya uygulanmıştır. Levonorgestrelli intrauterin araç takıldıktan sonra 3 olguda aşırı kanama ve ağrıdan dolayı araç çıkartılmak zorunda kalındı, 9 olgu araç takıldıktan sonra kanamalarında azalma olmadığını belirtmiş ve histerektomi istemiştir. Amenore gelişen 4 olguda menapoz tespit edilmiştir (2 kez FSH>30IU olması menapoz olarak kabul edilmiştir). 10 olguda şehir değişikliği nedeni ile takipleri yapılamamış ve çalışma dışı bırakılmıştır. Bunların tamamı 1.yılın sonunda tedaviye devam etmişlerdir.

Mirenaya devam oranı %89,7(105 hasta), mirenayı çıkartma oranı %3,51(3 hasta) olarak tespit edilmiştir. Histerektomiye gitme oranı %7,69(9 hasta) olarak bulunmuştur. Histerktomi olan olguların tamamı kliniğimiz dışında bu operasyonu geçirmiş, bu durum hekimler arasında farklı yaklaşımlar ve eksik bilgilendirme sonucu olmuş olabilir.

İstatiksel analizler 91 hasta üzerinden yapılmıştır. Olguların yaşları 23 ile 49 arasında değişmekte olup ortalama yaş $39,54 \pm 6,4$ tir. Hastaneye başvuru sebebi menometroraji idi. Olguların %100 evli ve %100 çocuk sahibiydi. Hastaların demografik bilgileri tablo-1 ve şekil-4'te gösterilmiştir. 12.ayın sonunda 21 hastada amenore gelişti (% 19,1). Amenore 3 ay menstrüel kanamanın olmaması olarak tanımlandı. Amenore gelişen hastalarda geç foliküler faz hasta anamnezleri ışığında seri USG(endometrium görünümü, graff folikül tespiti) kontrolleri ile tespit edildi. 32 hasta 3-4 ay süren lekelenme tarzında kanama tarif etti (% 29,1). 18 hasta ilk bir ay içerisinde kasık ağrısı nedeni ile başvurdu (% 16,3) bu hastalarda herhangi bir pelvik enflamatuvar hastalık bulgularına rastlanmadı ve tedavi önerilmedi. 13 hasta göğüslerinde şişkinlik ve hassasiyet şikayeti ile başvurdu (%11,8). Hiçbir hastada 12. ayda ovarian kist izlenmedi. Kırılma kanamaları dışında diğer tüm yan etkiler 2. aydan sonra görülmedi. Bunlar dışında başka yan etkiler bildirimini olmadı. 73 hasta her ay düzenli menstrüel sıklus gördüklerini, ama kanama miktarının, kanama gün sayısının az olduğunu ifade ettiler.

Tablo 1: Çalışmaya katılan olguların demografik bilgileri

| | Ortalama | Standart sapma | Minimum | Maksimum |
|---------|----------|----------------|---------|----------|
| Yaş | 39,54 | 6,404 | 23 | 49 |
| Gravide | 3,64 | 1,623 | 1 | 7 |
| Parite | 3,15 | 1,349 | 1 | 7 |
| BMI | 22,87 | 2,339 | 18 | 26 |



Şekil - 4. Demografik verilerin grafikselsel dağılımı

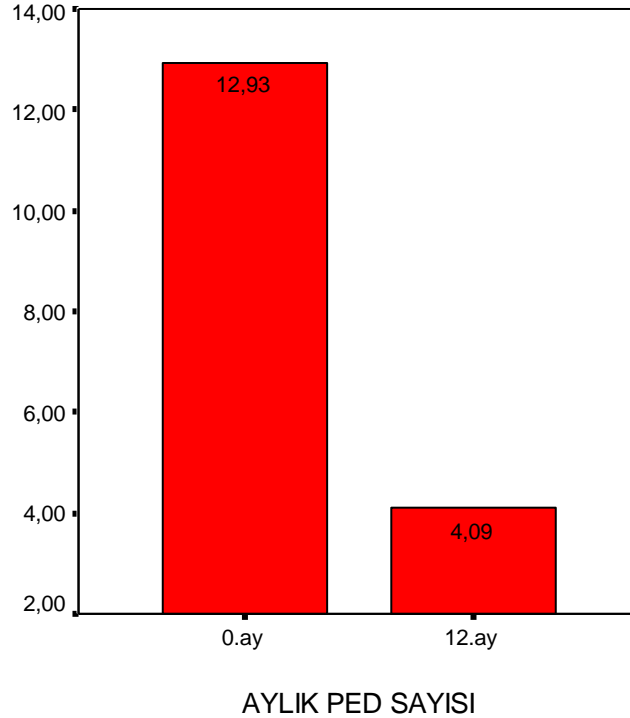
4.1. Mirena Uygulananlarda Kanama Miktarının Değerlendirilmesi

Tablo 2: Aylık ped sayısının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesi

| | Kanama miktarı (ped sayısı) | | p |
|---------------------------|-----------------------------|----------------|-------|
| | Ortalama | Standart sapma | |
| Tedavi öncesi (0.ay) | 12,9341 | 4,27344 | 0,001 |
| Tedavi sonrası (12.ay) | 4,0879 | 2,78747 | |

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında aylık ped kullanım sayısı, dolayısı ile tedavi sonrasında kanama miktarında görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Aylık kullanılan ped sayısı 12,93/ay'dan 4,08/ay' a (%31,5) düşmüştür (Tablo-2, Şekil-5). Mirena kullanan hastaların tamamı 5 ped/ay'ın altında kanamıştır.

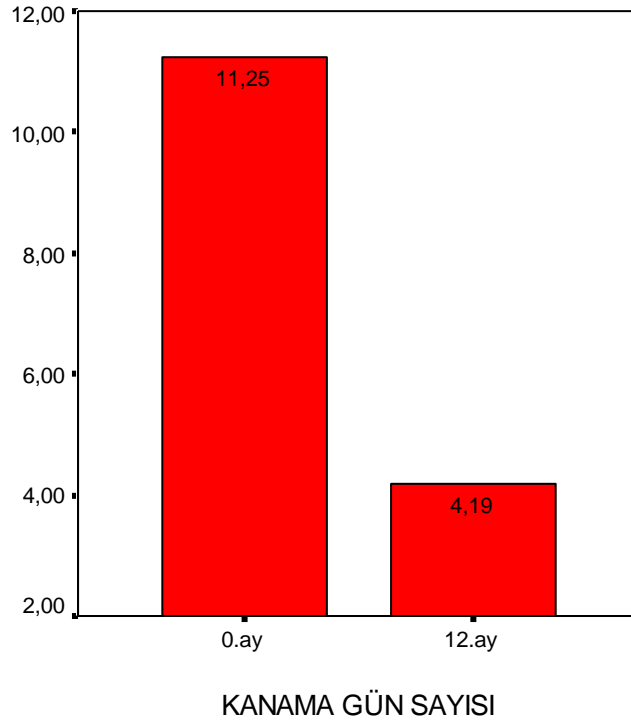


Şekil - 5. Aylık kullanılan ped sayısı miktarı karşılaştırılması

Tablo 3:Kanama gün sayısının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesi

| | Kanama gün sayısı | | p |
|---------------------------|-------------------|----------------|-------|
| | Ortalama | Standart sapma | |
| Tedavi öncesi (0.ay) | 11,2527 | 3,98774 | 0,001 |
| Tedavi sonrası (12.ay) | 4,1868 | 2,31379 | |

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Aylık kanamanın sürdüğü gün sayısı anlamlı olarak azalmıştır. Kanama gün sayısı 11,25 gün/ay'dan 4,18 gün/ay'a (%37,15) düşmüştür (p=0.001) (Tablo-3,Şekil-6). Mirena kullanan hastaların tamamı 5gün/ayın altında kanamıştır.

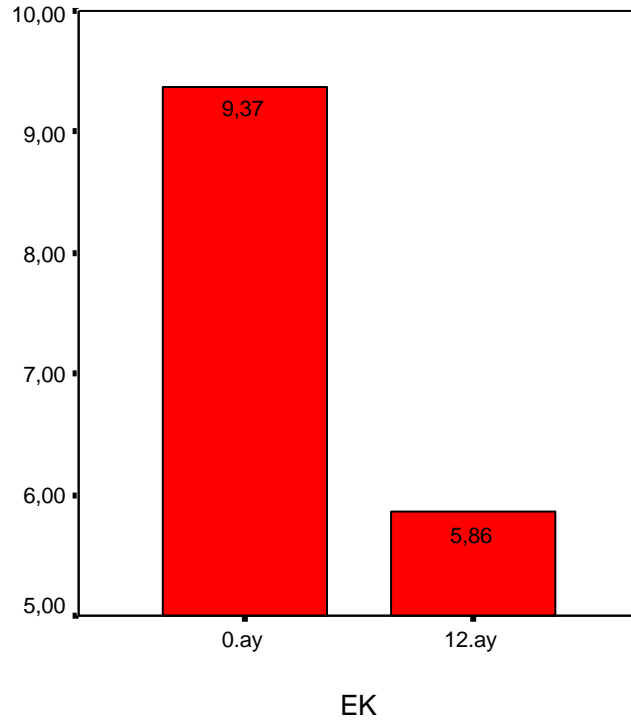


Şekil - 6. Kanama gün sayısı karşılaştırılması

Tablo 4: Endometrium kalınlığının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesi

| | Endometrium kalınlığı | | p |
|---------------------------|-----------------------|----------------|-------|
| | Ortalama | Standart sapma | |
| Tedavi öncesi (0.ay) | 9,3725 | 2,70444 | 0,001 |
| Tedavi sonrası (12.ay) | 5,8604 | 1,68450 | |

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında endometrial kalınlık ölçümünde istatistiksel olarak ileri düzeyde azalma tespit edilmiştir (9,3±2,7 den 5,8±1,6 p:0.001 tablo-4,şekil-7)



Şekil - 7. Endometrium kalınlığının 0. ve 12.ayda dağılımı

4.2. Uterin Arter, Radial Arter Ve Spiral Arter Doppler İnceleme Sonuçları

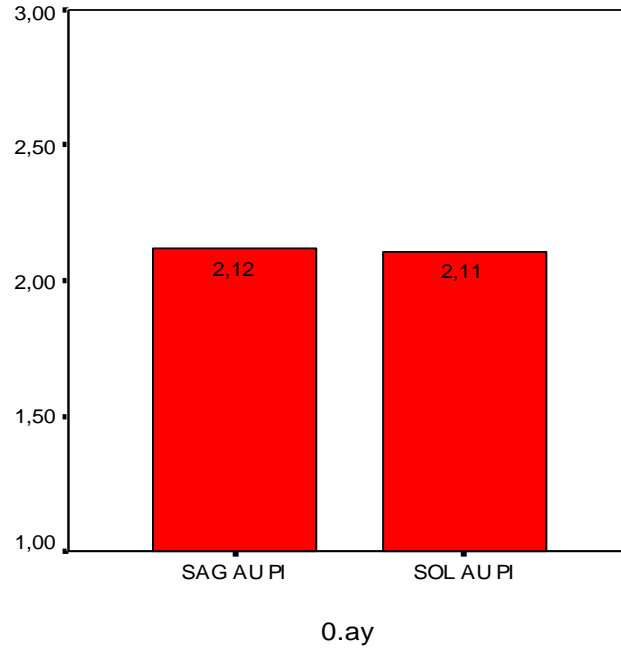
Tablo 5: Uterin arter dopler parametrelerinin değerlendirilmesi

| | Tedavi öncesi (0.ay) | | | Tedavi sonrası (12.ay) | | |
|---------------------|----------------------|----------------|-------|------------------------|----------------|-------|
| | Ortalama | Standart sapma | p | Ortalama | Standart sapma | p |
| Sağ Uterin arter PI | 2,1166 | 0,32892 | 0,138 | 2,1086 | 0,30225 | 0,401 |
| Sol Uterin arter PI | 2,1067 | 0,32665 | | 2,1013 | 0,31303 | |
| | | | | | | |
| Sağ Uterin arter RI | 0,8435 | 0,04660 | 0,217 | 0,8546 | 0,13997 | 0,608 |
| Sol Uterin arter RI | 0,8414 | 0,04426 | | 0,8541 | 0,14002 | |

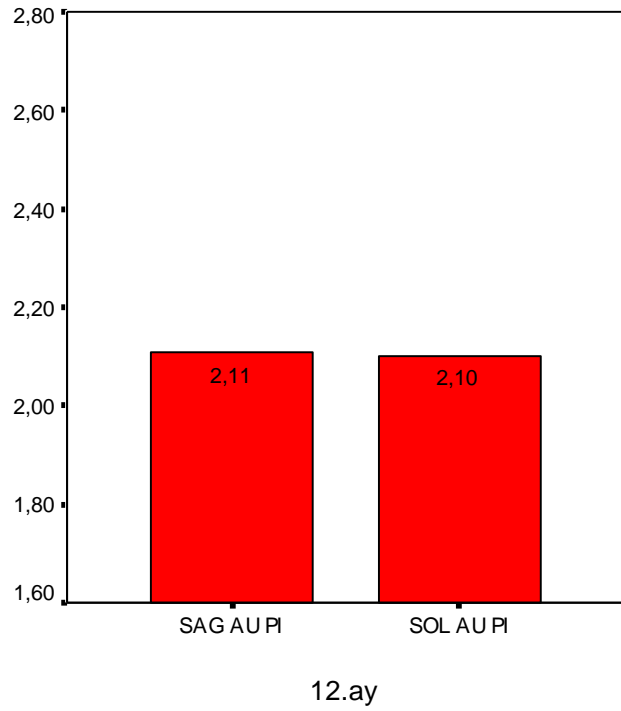
*Paired - Samples t test

Tedavi öncesi sağ ve sol uterin arter PI değerleri arasında ve tedavi sonrası sağ ve sol uterin arter PI değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. (sırasıyla p değerleri; 0,138 ve 0,401) (tablo-5, şekil-8 ve 9)

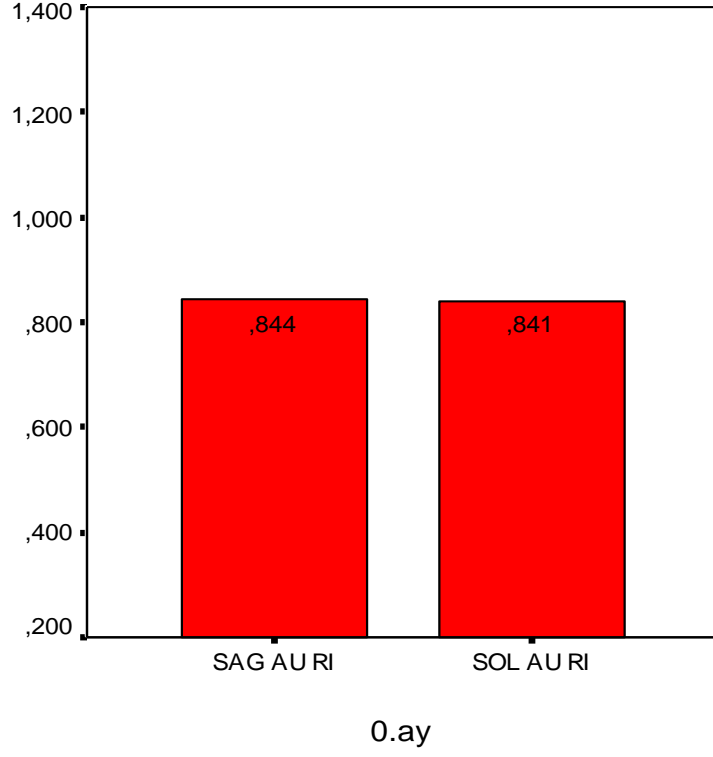
Yine tedavi öncesi sağ ve sol uterin arter RI değerleri arasında ve tedavi sonrası sağ ve sol uterin arter RI değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. (sırasıyla p değerleri; 0,217 ve 0,608) (tablo-5, şekil10 ve 11)



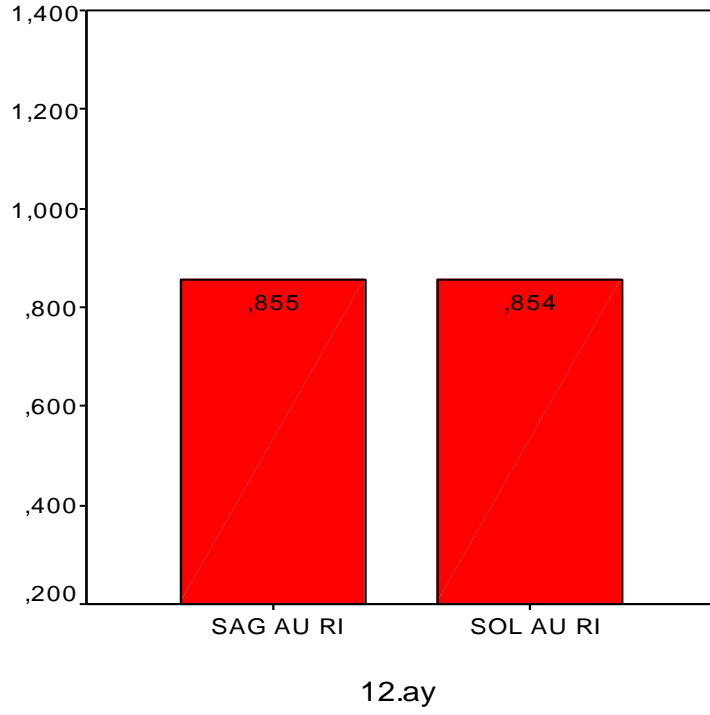
Şekil - 8. Sağ ve sol uterin arter PI'nın 0. ayda karşılaştırılması



Şekil - 9. Sağ ve sol uter PI'nın 12. ayda karşılaştırılması



Şekil - 10. Sağ ve sol uterin arterin RI'nın 0. ayda karşılaştırılması.



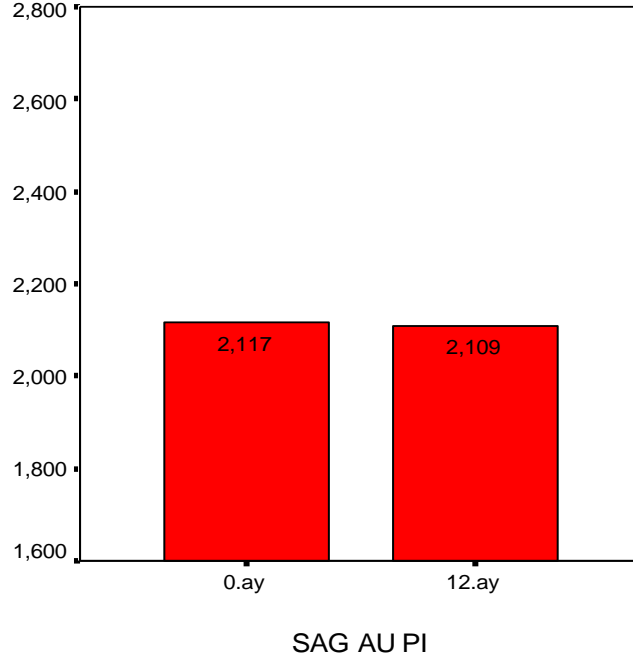
Şekil - 11. Sağ ve sol uterin arterin RI'nın 12. ayda karşılaştırılması.

Tablo 6: Sağ ve sol uterin arter PI ve RI 0. ve 12. aylardaki karşılaştırılmaları

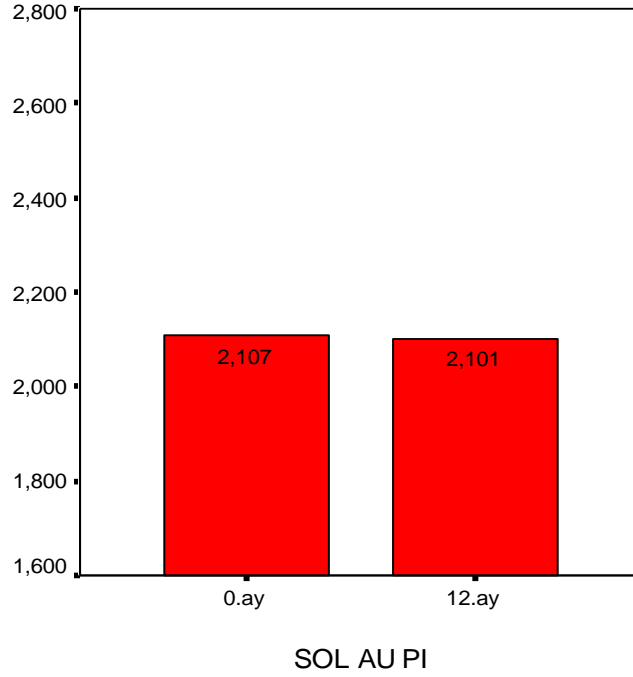
| | | Ortalama | Standart sapma | P* |
|------------------------|---------------------------|----------|----------------|-------|
| Sağ Uterin arter PI | Tedavi öncesi (0.ay) | 2,1166 | 0,32892 | 0,406 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 2,1086 | 0,30225 | |
| Sol Uterin arter PI | Tedavi öncesi (0.ay) | 2,1067 | 0,32665 | 0,605 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 2,1013 | 0,31303 | |
| Sağ Uterin arter RI | Tedavi öncesi (0.ay) | 0,8435 | 0,04660 | 0,463 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 0,8545 | 0,13919 | |
| Sol Uterin arter RI | Tedavi öncesi (0.ay) | 0,8414 | 0,04400 | 0,396 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 0,8541 | 0,14002 | |

*Paired - Samples t test

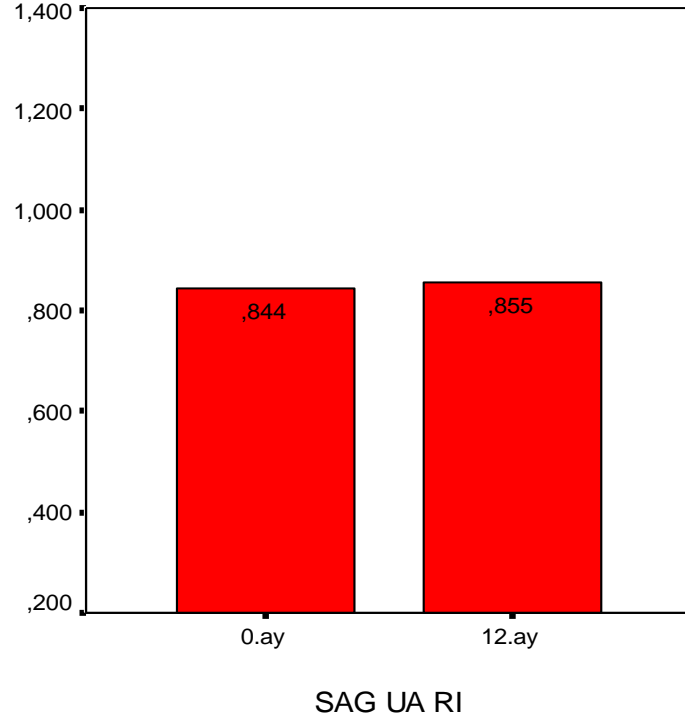
Sağ ve sol uterin arter doppler incelemelerinde rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ölçümleri tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). (tablo-6 ve şekil-12,13,14,15)



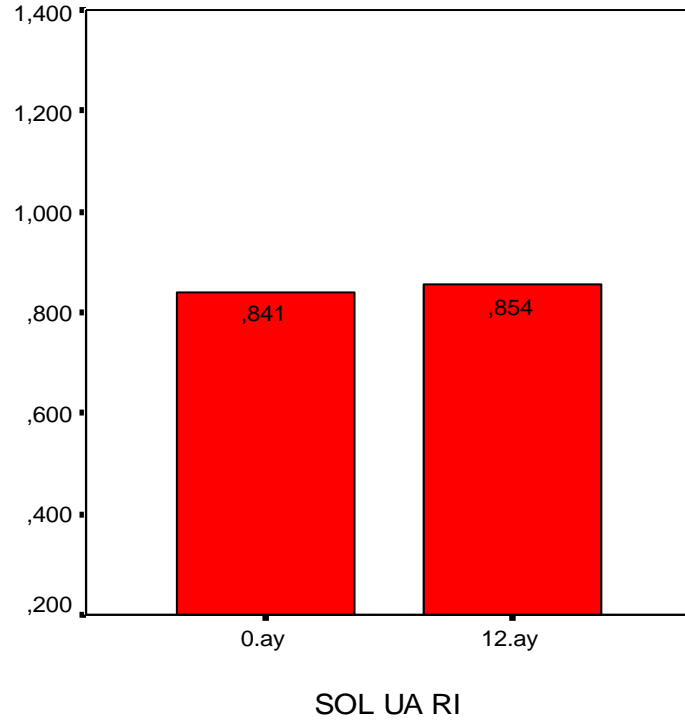
Şekil - 12. Sağ uterin arter PI'nın 0. ve 12. ayda dağılımı



Şekil - 13. Sol uterin arter PI'nın 0. ve 12. ayda dağılımı



Şekil - 14. Sağ uterin arter RI'nın 0. ve 12. ayda dağılımı



Şekil - 15. Sol uterin arter RI'nın 0. ve 12. ayda dağılımı

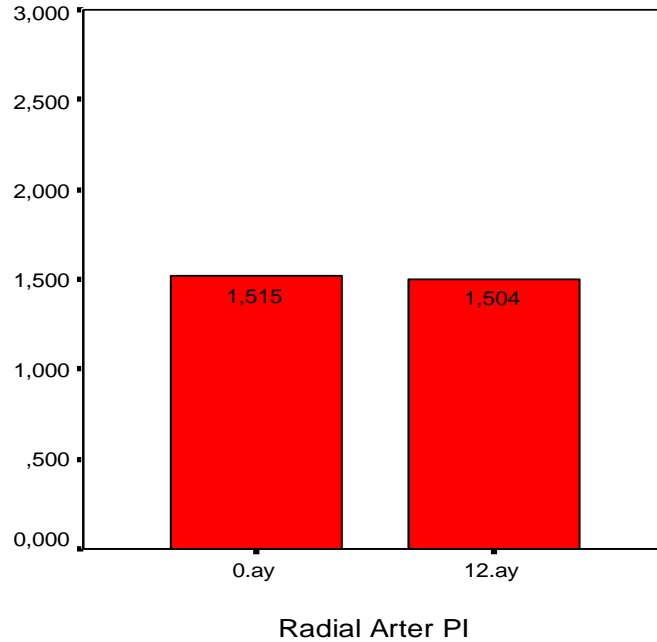
Tablo 7:Radial arter doppler parametrelerinin dağılımı

| | | Ortalama | Standart sapma | p |
|-----------------|------------------------|----------|----------------|-------|
| Radial arter PI | Tedavi öncesi (0.ay) | 1,5155 | 0,21096 | 0,339 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 1,5035 | 0,17235 | |
| Radial arter RI | Tedavi öncesi (0.ay) | 0,6853 | 0,02693 | 0,001 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 0,7516 | 0,02579 | |

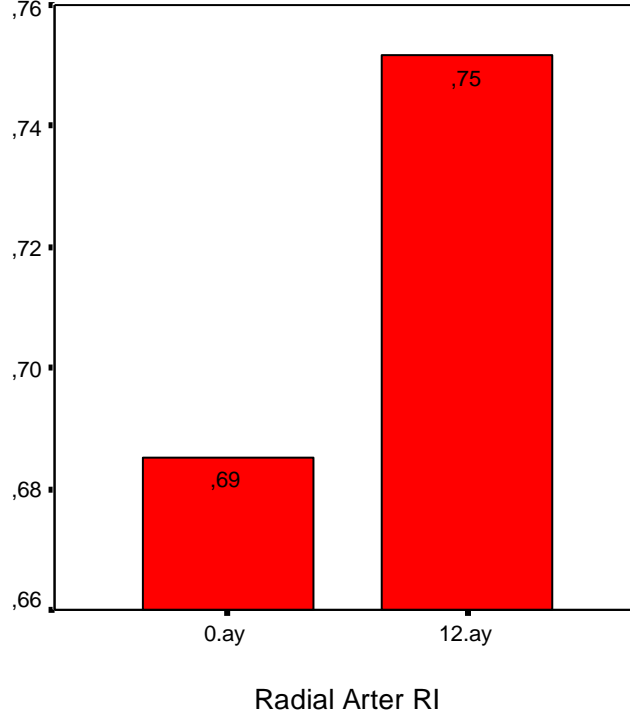
*Paired - Samples t test

Radial arter doppler pulsatilite indeksi (PI) tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (tedavi öncesi:1,51±0,21 tedavi sonrası:1,50 ±0,17 p>0,05). (tablo-7, şekil-16)

Radial arter doppler rezistans indeksinde (RI) tedavi öncesine göre tedavi sonrasında artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (tedavi öncesi RI:0,68±0,26 tedavi sonrası RI:0,75±0,25) (p=0.001).(tablo-7, şekil-17)



Şekil - 16. Radial arter PI' nin 0. ve 12. ayda dağılımı



Şekil - 17. : Radial arter RI' nin 0. ve 12. ayda dağılımı

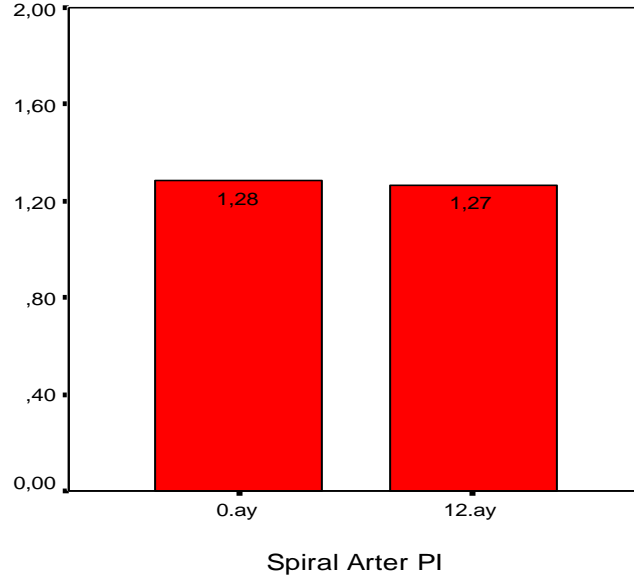
Tablo 8:Spiral arter doppler parametrelerinin değerlendirilmesi

| | | Ortalama | Standart sapma | p* |
|---------------------------|---------------------------|----------|----------------|-------|
| Spiral arter PI (n=26) | Tedavi öncesi (0.ay) | 1,2827 | 0,15767 | 0,398 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 1,2654 | 0,14681 | |
| Spiral arter RI (n=26) | Tedavi öncesi (0.ay) | 0,6015 | 0,06195 | 0,001 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 0,6850 | 0,03338 | |

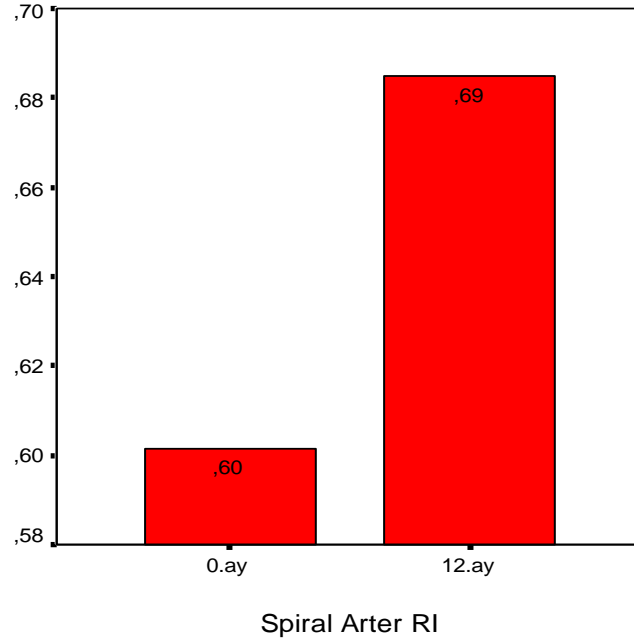
*Wilcoxon test

Spiral arter doppler pulsatilite indeksinde (PI) tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (tedavi öncesi PI:1,28±0,15 tedavi sonrası PI:1,26±0,14 p>0,05).(tablo-8, şekil-18)

Spiral arter rezistans indeksinde (RI) tedavi öncesine göre tedavi sonrasında artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (tedavi öncesi RI:0,60±0,06 tedavi sonrası RI:0,68±0,03) (p=0,001).(tablo-8, şekil-19)



Şekil - 18. Spiral arter PI'nın 0. ve 12. ayda dağılımı



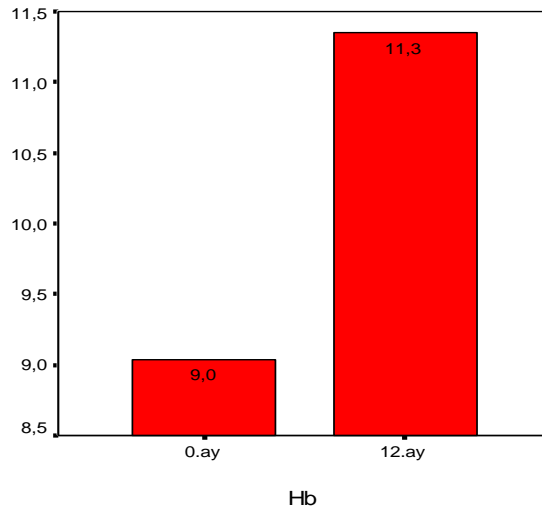
Şekil - 19. Spiral arter RI'nın 0. ve 12. ayda dağılımı

Tablo 9: Hemoglobin ve hematokrit ölçümlerinin değerlendirilmesi

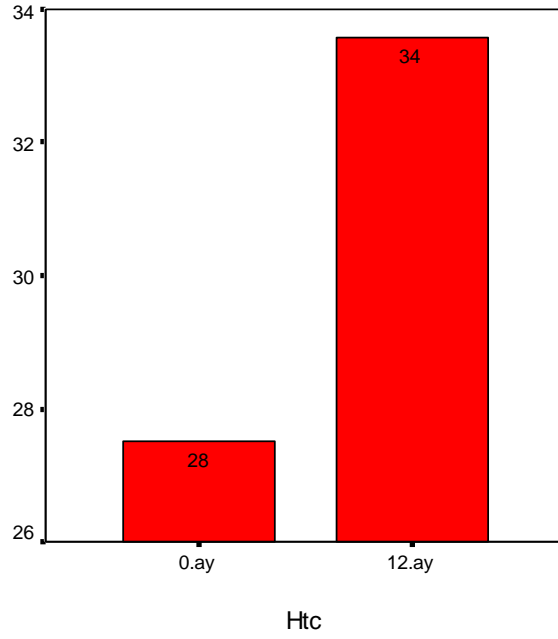
| | | Ortalama | Standart sapma | p |
|-----|------------------------|----------|----------------|-------|
| Hb | Tedavi öncesi (0.ay) | 9,0396 | 0,98476 | 0,001 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 11,3484 | 0,87666 | |
| Htc | Tedavi öncesi (0.ay) | 27,5110 | 3,03478 | 0,001 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 33,5791 | 2,28466 | |

*Paired - Samples t test

Yapılan hemogram ölçümlerinde hemoglobinin değerleri yaklaşık desilitrede 2 gr, hematokrit değerleri ise yaklaşık % 6 lik bir artış göstererek tedavi öncesine göre ileri düzeyde anlamlı şekilde bir artış kaydetmiştir. Her iki değerde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (tedavi öncesinde Hb:9,03±0,98 Tedavi sonrasında Hb:11,34±0,87 p=0,001. Tedavi öncesinde Htc:27,51±3,03 tedavi sonrasında Htc:33,57±2,28 p=0,001). (tablo-9 ve şekil-20,21)



Şekil - 20. Hb değerlerinin 0. ve 12. ayda dağılımı



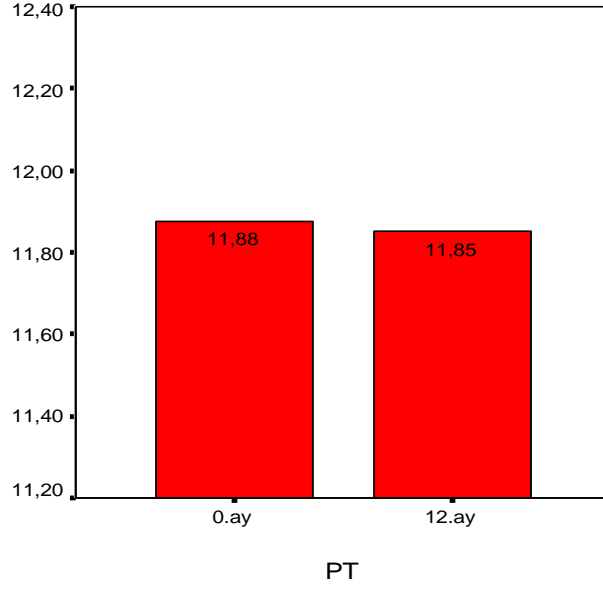
Şekil - 21. Htc değerlerinin 0. ve 12. ayda dağılımı

Tablo 10: Pıhtılaşma parametrelerinin değerlendirilmesi

| | | Ortalama | Standart sapma | p |
|------|------------------------|----------|----------------|-------|
| PT | Tedavi öncesi (0.ay) | 11,8758 | 0,88623 | 0,659 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 11,8516 | 0,86812 | |
| APTT | Tedavi öncesi (0.ay) | 23,0055 | 1,59321 | 0,563 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 22,9220 | 2,05609 | |
| INR | Tedavi öncesi (0.ay) | 0,8828 | 0,27570 | 0,499 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 0,8741 | 0,28612 | |

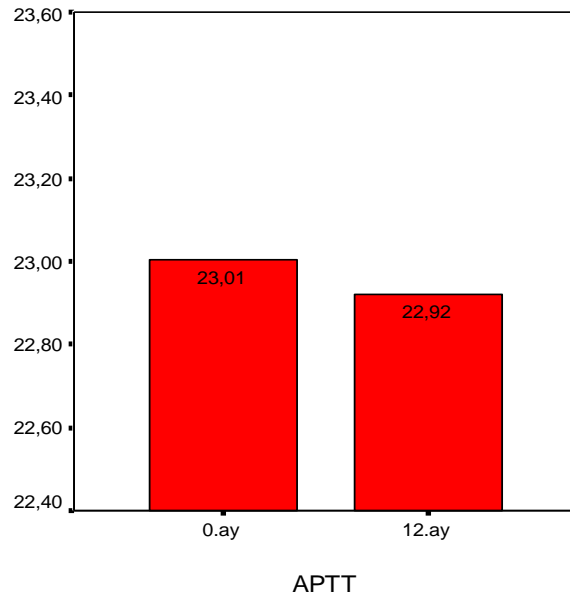
*Paired - Samples t test

Protrombin zamanı ölçümlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (tedavi öncesi PT:11,87±0,88 tedavi sonrası PT:11,85±0,86 p>0,05).(tablo-10 ve şekil-22)



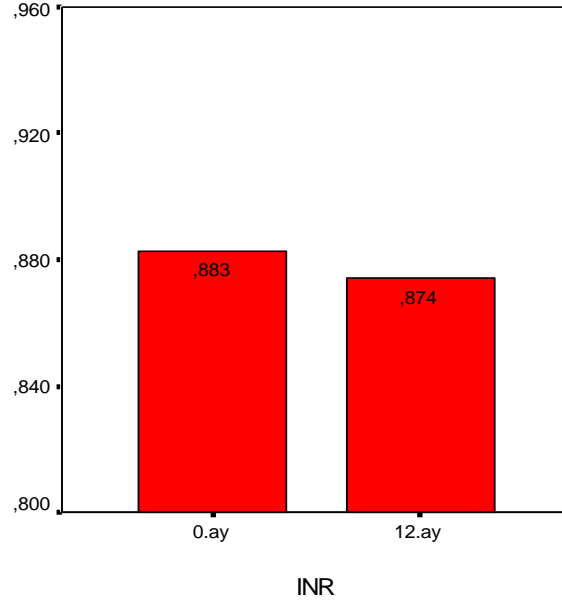
Şekil - 22. PT değerlerinin 0. ve 12. ayda dağılımı

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ölçümlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (tedavi öncesi PTT:23,00±1,59 Tedavi sonrası PTT:22,92±2,05 $p>0,05$). (tablo-10 ve şekil-23)



Şekil - 23. APTT değerlerinin 0. ve 12. ayda dağılımı

INR ölçümlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (tedavi öncesi INR:0,88±0,27 tedavi sonrası INR:0,87±0,28 p>0,05). (tablo-10 ve şekil-24)



Şekil - 24. İNR değerlerinin 0. ve 12. ayda dağılımı

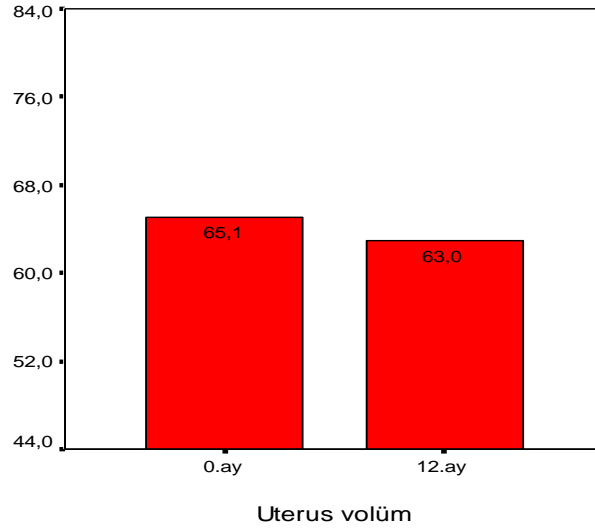
Tablo 11: Uterus ve over volümlerinin değerlendirilmesi

| | | Ortalama | Standart sapma | p |
|-----------------|------------------------|----------|----------------|-------|
| Uterus volümü | Tedavi öncesi (0.ay) | 65,0977 | 12,28000 | 0,117 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 62,9977 | 11,89542 | |
| Sağ over volümü | Tedavi öncesi (0.ay) | 23,8371 | 4,32373 | 0,111 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 23,4223 | 4,47499 | |
| Sol over volümü | Tedavi öncesi (0.ay) | 23,3604 | 4,23725 | 0,159 |
| | Tedavi sonrası (12.ay) | 23,0007 | 4,39444 | |

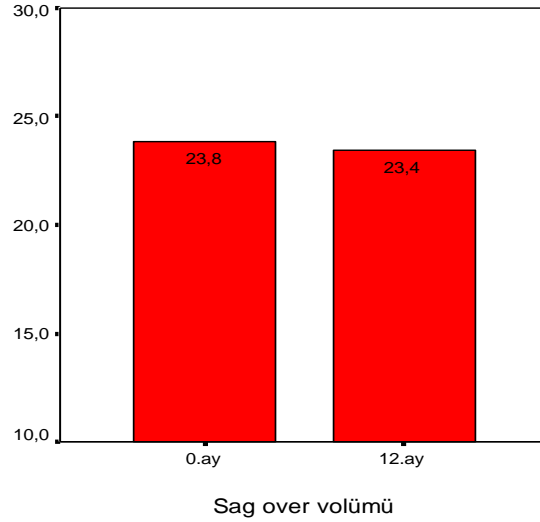
*Paired - Samples t test

Uterus volümünde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hafif bir azalma olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (tedavi öncesi uterus volümü: 65±12,28cm³ Tedavi sonrası uterus volümü: 62,99±11,89cm³ p>0.05). (tablo-11 ve şekil-25)

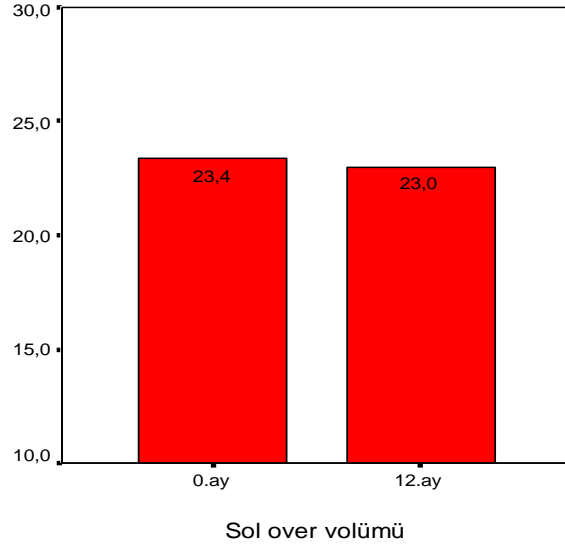
Sağ ve sol over volümlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrasında sağ ve sol overlerin kendi arasındaki volüm ölçümlerinde de istatistiksel olarak anlam fark saptanmamıştır (tedavi öncesi sağ over volümü: $23,83\pm 4,32\text{cm}^3$ tedavi sonrası sağ over volümü: $23,42\pm 4,47\text{cm}^3$ $p>0,05$ tedavi öncesi sol over volümü: $23,36\text{cm}^3$ Tedavi sonrası sol over volümü: $23,00\pm 4,39\text{cm}^3$ $p>0,05$) (tablo-10 ve şekil26,27)



Şekil - 25. 0. ve 12. ayda uterus volümünün dağılımı



Şekil - 26. 0. ve 12. ayda sağ over volümünün dağılımı



Şekil - 27. 0. ve 12. ayda sağ over volümünün dağılımı

5. TARTIŞMA

Menometroraji kadında hem sosyal hem de tıbbi önemli sıkıntılar oluşturan bir menstruel bozukluktur. Menoraji tedavi spektrumu oldukça geniştir. Siklik hormon tedavisinden histerektomiye kadar uzanan birçok tedavi seçeneği halen kullanılmaktadır. Yapılan birçok araştırmada menometroraji tedavisinde levonorgestrel salgılayan intraruterin aracın etkili olduğu bildirilmektedir. Rahim içi intrauterin araçlar yıllardır kontrasepsiyon amaçlı kullanılmaktadır. Ancak bakırlı RIA kullanan kadınların %20 kadarında anormal uterin kanama gibi yan etkiler nedeniyle intrauterin araç çıkarılmaktadır (137).

LNG-RIA'nın bulunması özellikle anormal uterin kanama gibi yan etkiler için bir devrim olmuştur. Bu sebepten Mirena aşırı menstruel kanaması olan kadınlarda histerektomiye iyi bir alternatif olmuştur (138).

Yapılan birçok araştırmada menometroraji tedavisinde LS-RIA'nın etkili olduğu bildirilmektedir. Uzun dönem takip çalışmaları LS-RIA kullanan kadınların hemoglobin seviyelerinin 5 yılda 1,6 g/dl, 7 yılda 1,44g/dl ve 12 yılda 1,35 g/dl artış gösterdiğini bildirmiştir. Dominik Cumhuriyetinde 149 düşük sosyo ekonomik düzeydeki kadında yapılan çalışmada Lippes loop RIA kullananların %26'sında, T380 bakırlı RIA kullananların %22'sinde, LS-RIA kullananların %2'sinde hemoglobin seviyeleri 11g/dl'den, hematokrit seviyeleri ise %38'den az tesbit edilmiştir (139).

Bizim yaptığımız çalışmada ise 1 yıllık bir dönemde yaklaşık 2gr /dl hemoglobin artışı tesbit edilmiştir. Aynı şekilde bu değer hematokrit değerleriyle de uyumlu olup istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun başlıca nedeni, LNG-RIA kullanılan kadınlarda kanama paternlerinde daha az kanama şeklinde değişikliklerin ön plana çıkmasıdır.

LNG-RIA kullanılan kadınlardaki kanama paternleri incelendiğinde postmenapozal kullanımda %52, abortus sonrası kullanımda %57 oranında ara kanama olduğu görülmektedir. 3 aydan uzun süreli amenore ise %11-16 civarındadır.

2 yıllık incelemede ise kadınların 6 aylık amenoresi %44, 12-24 aylık amenoresi %50 oranında bulunmuştur. Lekelenme oranı ise 6 aylık dönemde %25 iken 18-24 aylık dönemde %8 e geriler. Sonuçta 2 randomize, çok merkezli çalışmada 1 yılda %17 LS-RIA da amenore oluşırken 2 yılda %30 olur. Amenore tedaviye devam edilmemenin en sık nedeni olduğu tesbit edilmiştir (140)

Bir yıllık 236 hastada yapılan randomize, kontrollü çalışmada hastaların %68'i aleti kullanmaya devam ederken, tedavi sonunda sadece %20'sinde cerrahiye gerek duyulduğu bulunmuştur (141).

Bizim çalışmamızda ise 1 yıllık takipte 91 hastadan 18 tanesinde amenore, 32 tanesinde 3-4 ay süren ara kanama,3 tanesi kanamalarının arttığını ifade ederek çıkartmış,9 tanesi kanamalarının azalmaması ve düzenli olmaması nedeniyle histerektomi olmuşlardır,4 hastada menapoz tespit edildi (2 kez FSH>30IU), 10 hasta ikamet değişikliği nedeni ile çalışma dışında kaldı(bunların tamamı tedaviye devam etti). Olguların 73 tanesi düzenli menstrüel siklusun olduğu, fakat kanama miktarında ve kanamanın devam ettiği gün sayısında azalma olduğu tespit edildi. 1 yıl sonunda RİA kullanıma devam oranı %89,7 olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz veriler literatürlerle uyumlu olup, yaşanan siklus değişikliklerinin LNG-RİA ile sıkça karşılaşılan durumlar olduğu hastalara ifade edilmelidir. Ancak bu değişiklikler genellikle daha az kanama şeklindedir ve hastalardaki aneminin düzelmesinin başlıca nedenidir.

LNG-RİA'nın aşırı menstrüel kanamayı azaltan etkisi levonorgestrelin lokal progestogenik etkisi nedeniyle olur. Yapılan bir çalışmada Barbosa ve arkadaşları LS-RIA'da endometrial proliferasyonların azalması sonucu endometriyal damarların kalınlaştığını, spiral arterlerin suprese olup koagüle olduğunu, bunun da amenore ve oligomenore ile sonuçlandığını belirtmişlerdir (142)

LNG-RİA menoraji tedavisinde; kanama diyatezi olanlarda, cerrahiye göre öncelikle tercih edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (143)

LNG-RİA'nın fibrinolitik ve inhibitör sistemlerde ve von Willebrand Faktöründe bir değişiklik yapmadığı, hemoglobin, hematokrit seviyelerini yükselttiği bulunmuştur (144).

Bizim sonuçlarımızla karşılaştırıldığında hemoglobin, hematokrit seviyeleri anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların tamamında endometrium

kalınlığında belirgin bir azalma görülmüş olup, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Ayrıca tüm hastalarda subendometrial kanlanmadaki azalma belirgin olarak izlenmiş olup, takip süresi sonunda olguların 26 tanesinde spiral arter doppler parametreleri elde edilmiştir. Bu bulgular barbosa ve arkadaşlarının, yine pek çok literatürde öne sürülen endometrial baskılanma, spiral arter supresyonu-kuagülasyonu tezini desteklemektedir. Yine çalışmamızda kanama-Pıhtılaşma parametreleri olan PT, Aktive parsiyel trombin zamanı (APTT) ve INR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Böylece pıhtılaşma kaskadının parçaları olan ekstrinsik ve intrinsik yol üzerine etkisinin olmadığını, Karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin sentezine etkisinin olmadığını, dolayısıyla bu yönlü kanamayı azaltıcı etkisinin sistemik olmadığı şeklinde açıklanabilir.

Uterin arter dopler çalışmalarında Pakarinen ve arkadaşlarının 10 hastada kontrasepsiyon hedefi yaptığı bir çalışmada Doppler USG incelemede başlangıçtan 3 ay sonra PI pulsatilite indeksi) değeri ölçülmüş ve bir anlamlı bir değişiklik bulamamışlardır (38). Fakat bu çalışma katılımcı sayısının az olmasından dolayı sınırlı bir çalışmadır.

Jarvela ve arkadaşları postmenapoz döneminde hormon replasman tedavisinin progesteron ayağı için mirena kullandıkları 13 olguda 6.ayın sonunda doppler USG incelemesinde ana uterin arter PI değerinde anlamlı artış tespit etmişlerdir (145)

Yine aynı yazarlar 27 fertil kadında uterin arterlerde kan akımı empedansı üzerinde bir kontraseptif araç olarak mirenanın etkisini tesbit etmek için bir çalışma yapmışlardır.3 aylık takip süresinin sonunda midluteal fazda uterin arter PI değerlerinde artış bulduklarını bildirmişlerdir. Jarvela ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada PI değerinde ki bu artışın büyüklüğünün serum levonorgestrel konsantasyonu ile korele olduğu ileri sürülmüştür (146).

Ancak bu iki çalışma 13 ve 27 olguda yapılan takip süreleri 6 ve 3 aylık zaman periyotlarında yapılmış power'ı düşük iki çalışmadır, buradan çıkarılan sonuçlar bizce genellenemez. Bizim çalışmamız kontrasepsiyon ve hormon replasman tedavisi dışında menometrorajisi olan 91 hastayı kapsamakta ve 1 yıl süre ile takipler yapılmıştır. Uterin arter pulsatilite (PI) değerlerinde istatistiksel fark

bulunmamıştır. Ayrıca gerek postmenapozal dönemde gerekse midluteal dönemde (progesteron yoğunluğuna bağlı) doppler indekslerinde artış olduğu standart bir literatür bilgisidir. Bu yönleriyle çalışmamız Jarvela ve arkadaşlarının yapmış olduğu iki çalışmayı desteklemektedir.

Uzunçakmak ve arkadaşları menometroraji nedeni ile 49 hastayı 1 yıl süreyle takip etmişlerdir. 6. ve 12. aylarda uterin arter PI ve RI değerlerinde anlamlı fark bulunmuşlardır. Ve LNG-RİA'nın uterin artere etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artma, günlük ped sayısı, kanama gün sayısında, endometrium kalınlığında ve uterus volümünde azalma tespit etmişlerdir. Yine koagülasyon parametrelerinde düşme saptayarak LNG-RİA'nın pıhtılaşma kaskadı üzerinden sistemik etkisinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir (147)

Bizim çalışmamızda uterin arter PI ve RI değerleri anlamlı fark bulunmamış, hemoglobin, hematokrit değerlerinde belirgin artma görülmüş, aylık ped sayısında, kanama gün sayısında ve endometrium kalınlığında azalma saptanmıştır. Bu yönleri ile bu çalışmayı büyük oranda desteklemektedir. Fakat bizim çalışmamızda koagülasyon parametrelerinde ve uterus volümünde anlamlı fark görülmemiştir. Biz LNG-RİA'nın kanamayı azaltıcı etkisinin ana uterin arterden ziyade intramiyometrial seyreden radial arter ve endometriumu besleyen ve mens kanamasında önemli rol oynayan spiral arter üzerine olan etkisinden dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamız LNG-RİA'nın radial arter ve spiral arter rezistans indekslerinde (RI) artmaya neden olduğunu gösteren literatürdeki tek çalışmadır (Radial arter Tedavi öncesi RI:0,68±0,02 Tedavi sonrası RI: 0,75±0,02 P:0,001 Spiral arter tedavi öncesi:0,60±0,06 tedavi sonrası RI:0,68±0,03). Pıhtılaşma parametrelerinde değişim saptanmaması literatür ile uyumludur. Uterus volümüne olan etkisi ile ilgili literatürde azalma ve değişimin olmadığına dair pek çok çalışma vardır. Biz kendi çalışmamızda uterin volümde değişim saptamadık. Momtaz ve arkadaşları rahim içi intrauterin araçla ilgili menorajide yapmış olduğu dopler çalışmasında uterin arterde azalmış vasküler direnç saptayarak uterusu gelen kan miktarında artmanın buna neden olabileceğini ileri sürmüştür (148).

Frajndlic ve arkadaşları anormal kanaması olan veya olmayan bakırlı rahim içi araç taşıyan kadınlarda uterin arter doppler sonografik değişiklikleri incelediler.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RİA taşıyan anormal kanaması olan kadınlarda azalmış dirençle beraber uterin arter kan akımında artış buldular (137)

Zhu ve arkadaşları LNG-RİA'nın lokal progestin etki sonucu oluşan morfolojik değişikliklerin hemodinamik değişikliklerle (spiral arterde baskılanma, kan akımında azalma) korele olduğunu ileri sürmüştür. Yazar levonorgestrel dağılımının lokal etkili mediyatörlerde yaptığı değişiklik ile steroid reseptör kapasitesinde önemli oranda azalma ile atrofik morfolojinin açığa çıktığını ileri sürmüşlerdir (149).

Jones ve arkadaşları bu kapsamlı morfolojik değişikliklerin ovarian fonksiyonlar ve dolaşan sex steroid konsantrasyonundan bağımsız olduğunu belirlemişlerdir. İlaveten levonorgestrelin östrojenik reseptörlerde esas olarak down regülasyonla sonuçlanan androjenik ve anti östrojenik aktiviteye sahip olmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (150).

Zalel ve arkadaşları kontraseptif amaçlı LNG-RİA uyguladıkları 47 hasta ile konvansiyonel RİA uyguladıkları karşılaştıran kontrollü bir çalışmada uterin arter doppler akımında her iki grup arasında anlamlı bir değişiklik bulamamışlardır. Buna karşın subendometrial kanlanma LNG-RİA kullanan grupta azalmıştır. Aynı zamanda endometrium kalınlığında anlamlı bir incelmeye tespit edilmiştir (22)

Aynı yazar 1 yıl sonra kontraseptif amaçlı LNG-RİA uygulanan 36 olguda LNG-RİA'nın başlangıcından 1-2 ay ve 3-4 ay sonra spiral arterler ve uterin arterin servikal dalının doppler akımını karşılaştıran başka bir çalışma yürütmüşlerdir. Uterin arter rezistans indeksinde (RI) hiçbir değişiklik gösterememişlerdir fakat spiral arterin rezistans indeksinde (RI) önemli bir artış göstermişlerdir. İlaveten başlangıçtan 4-6 ay sonra endometrial kalınlıkta önemli bir incelmeye ve subendometrial kanlanmada azalma belirlemişlerdir (151).

Bizim çalışmamız Zalel ve arkadaşlarının yaptıkları 2 çalışmayı da büyük oranda desteklemektedir. Bizde uterin arterde hiçbir değişiklik bulamadık. Fakat spiral arter rezistans indeksinde (RI) anlamlı bir artış tespit ettik. Zalel ve arkadaşlarının spiral arter RI bariz artış tespit etmeleri literatürde bizim çalışmamız ile benzer neredeyse tek çalışmadır.

Bizim çalışmamızın temeli LNG-RİA'nın uterin artere bir etkisinin olmadığı, fakat uterin arterin intrauterin dallarına etki edip direnç artışı yaparak kanamayı

azalttığıdır. Yazarın heriki çalışmasında da endometrium kalınlık ileri derecede incelmış ve subendometrial kanlanma azalmıştır.

Bizim çalışmamız bu bulguları şiddetle desteklemektedir. Zira çalışmamızda endometrial kalınlık bariz şekilde incelmış, subendometrial kanlanma tüm olgularda azalmıştır. Öyleki 91 olguda çalışma sonunda 26 tanesinde ancak spiral arter izlenmiş ve doppler yapılabilmıştır. Endometrial ve spiral arter üzerindeki baskılanma net olarak görülmüştür. Kaldı ki çalışmamız gerek olgu sayısı bakımından gerekse menorajili hastalara uygulanması bakımından Zalel'in çalışmasından daha ileridir.

Haberal ve arkadaşları menorji nedeni ile LNG-RİA uygulanan 33 hastayı 1 yıl süre ile incelemişlerdir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında ortalama uterin arter rezistans indeksinde (RI) artış tespit etmişlerdir. Pulsatilite indeksinde (PI) anlamlı fark bulamamışlardır. Endometrium kalınlığında incelmeye tespit etmişlerdir, fakat istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Ayrıca uterin volümde azalma tespit etmişlerdir. Uterin arter rezistans indeksindeki direnç artışının uterin volüm azalmasının sonucunda olabileceğini ve bu ikisinin LNG-RİA'nın kanamayı azaltıcı etkisine işaret ettiğini bildirmişlerdir (152).

Biz çalışmamızda uterin arterin arter rezistans indeksi ve pulsatilite indeksinde artış izlemedik, uterus volümünde az bir azalma tespit etmemize rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun yanında endometrial kalınlıkta ileri derece incelmeye tespit ettik. Bizim çalışmamızın olgu sayısı daha fazladır ve bu çalışmayı desteklememektedir.

Jimenez ve arkadaşları LNG-RİA uyguladığı 27 hasta ile bakırlı RİA uygulanan 25 hastayı 3 ay süre ile takip ederek karşılaştırmışlardır. Uterin arter ölçümlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Konvansiyonel RİA kullanan grupta subendometrial kanlanma artış ışı izlenmiş ve bunun RİA ya bağlı anormal kanamayı artırdığı ileri sürülmüştür. LNG-RİA kullanan grupta subendometrial kanlanma azalmıştır. Bu bizim çalışmamızı desteklemektedir (153).

Haliloğlu ve arkadaşları kontraseptif amaçlı 96 olguyu değerlendirdikleri bir çalışmada 47 olguya LNG-RİA, 49 olguyada konvansiyonel RİA uygulamışlardır. 1 yılın sonunda LNG-RİA uygulanan grupta uterin arter rezistans indeksinde (RI)

artış, subendometrial kanlanmada ve endometrium kalınlığında anlamlı azalma tespit etmişlerdir. RİA kullanan grupta anlamlı fark izlememişlerdir (154).

Pek çok çalışmada LNG-RİA'nın uterin arter üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çoğu çalışma midluteal fazda yapılmış ve progesteron miktarına bağlı direnç artışları olabileceği literatürde belirtilmektedir. Biz çalışmamızda LNG-RİA'nın uterin arter üzerinde etkisinin olmadığını tespit ettik. Bizim çalışmamız olgu sayısı bakımından literatürdeki en kapsamlı çalışmadır. Öte yandan çoğu çalışmada kontrasepsiyon amaçlı LNG-RİA uygulanmış ve çalışmaya dahil olma kriterleri net ortaya konmamıştır. Ayrıca Radial arter ve spiral arter dopplerlerinde rezistans indeksinde (RI) artış izlenmiş olup literatüre katkı anlamında ilk çalışma niteliğindedir. Ayrıca geç foliküler fazda olması da literatürde tektir. Endometrium kalınlığında anlamlı incelmeye meydana gelmiş ve subendometrial kanlanmada azalma bariz izlenmiştir. Öyleki tedavi öncesi mens bitiminin 8.günü tüm olgularda subendometrial kanlanma izlenmiş ve spiral arter dopplerleri alınmıştır.

Tedavi sonunda sadece 26 olguda spiral arter dopplerleri elde edilebilmiştir. LNG-RİA endometrium ve spiral arterleri belirgin şekilde baskılamaktadır. Öte yandan yine literatür ile uyumlu olarak Hemoglobin ve hematokrit değerlerinde belirgin artış olmuş, koagülasyon parametreleri olan PT, PTT ve INR düzeyleri değişmemiştir.

LNG-RİA(mirena) jinekolojide devrim niteliğinde bir gelişmedir ve öyle olmaya devam etmektedir. Jinekoloji pratiğinde bu denli histerektomi gibi agresif cerrahi girişime alternatif olan, bu gereksinimi çoğu zaman ortadan kaldıran ucuz, ulaşılabilir ve etkin bir pratiğe daha rastlanmamıştır. Bizim elde ettiğimiz diğer bir sonuç ise uygulama öncesi hastayı, muhtemel amenore ile ilgili bilgilendirmek, hastalara bunun LNG-RİA'nın esas etkisi olduğu, lokal ve benign olduğu konusunda tatmin edilmelidir. Buna LNG-RİA bırakıldıktan sonra fertilitenin geri döndüğü de eklenebilir. Bizim çalışmamızda LNG-RİA'ya devam oranı %89,7 olarak bulunmuş, mirenayı çıkartma oranı % 3,51 olarak tespit edilmiştir.

Fertilitenin geri dönüşünün bakırlı RİA ile çok benzer olduğu vurgulanmalıdır. LNG-RİA'nın tüm bu veriler ışığında lokal etkili olduğu konusunda tatminkar olunmalı, bu nedenle konsültasyonda güven sağlanmaya çalışılmalı ve bu suretle bırakma oranları azaltılmalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Menstruasyon adolesan dönemden menapoza dek bir kadının hayatının fizyolojik bir parçasıdır. Kadınlar bu dönemde kendilerini hem psikolojik hem de fizyolojik olarak mutlu eden bir menstruasyon paternine sahip olmak isterler. Bunu etkileyen ekzojen ve endojen birçok faktör bulunmaktadır.

Menometroraji gibi kadının sık ve şiddetli adet görmesi gibi durumlarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur. LNG-RİA anormal uterine kanama tedavisinde etkin bir alternatiftir.

LNG-RİA oral yoldan kullanılan preparatlara nazaran hedef genital dokudaki doza çok az miktarda hormona gerek duyarak çıkar. Bu sistemik yan etkilerinin oral preparatlara göre daha az olmasını sağlar.

Tedavinin başarısızlığı neticesinde cerrahiye gereksinim LNG-RİA da oral preparatlara göre daha azdır.

Tedavi maliyetleri açısından cerrahi tedavilerden daha ucuz bir yöntemdir. Uygulama kolaylığı, 5 yıllık etki süresi de diğer avantajlarıdır. Cerrahiye kıyasla isteğe bağlı olarak geri dönebilir olması nedeniyle LNG-RİA radikal prosedürlerden önce mutlaka göz önünde tutulması gereken bir metoddur.

Hastalara bu yöntemin olası yan etkilerini izah etmek çok önemlidir. Çünkü hasta uyumu birçok tedavi yönteminde olduğu gibi başarı şansını önemli oranda etkiler.

Biz çalışmamızda anormal uterin kanamayı azaltmak açısından LNG-RİA'nın seçilmiş vakalarda başarılı bir yöntem olduğunu bulduk. Bu durum sistemik etkiden ziyade lokal etkinin bir sonucudur.

Bizim çalışmamızda;

1- LNG-RİA'nın uterin arter üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir

2- LNG-RİA'nın radial arter ve spiral arter üzerine anlamlı etkisi görülmüştür. Bu damarların rezistans indeklerini artırarak kanamayı azaltıcı etkisini gösterdiği

bulunmuştur. Bu yönü ile literatürde tek çalışmadır. Prospektif kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir.

3- Endometrium kalınlığında anlamlı incelme ve subendometrial kanlanmada azalma tespit edilmiştir. Radial arter ve spial arterde direnç artışı ile beraber değerlendirildiğinde kanamayı azaltıcı mekanizmasının temelini oluşturduğunu düşünmekteyiz

4- LNG-RİA'nın uterus ve over volümlerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir. LNG-RİA'nın uterus volümünü azaltarak direnç artışına neden olup kanamayı azaltabileceğini, bizim bulgularımız desteklememektedir.

5- Hb, Htc değerlerinde anlamlı artma görülmüş, aylık kullanılan ped sayısı, kanama gün sayısında belirgin azalma görülmüş ve kougülasyon parametrelerinde anlamlı değişim izlenmemiştir. Bu bulgular literatür ile uyumludur.

7. KAYNAKLAR

1. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. American journal of obstetrics and gynecology. 1996;175(3 Pt 2):766-9. Epub 1996/09/01.
2. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 1966;45(3):320-51. Epub 1966/01/01.
3. Yazbeck C, Omnes S, Vacher-Lavenu MC, Madelenat P. [Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of dysfunctional uterine bleeding: A French multicenter study]. Gynecologie, obstetrique & fertilité. 2006;34(10):906-13. Epub 2006/09/22. Efficacite et tolerance du systeme intra-uterin au levonorgestrel dans la prise en charge des menorrhagies fonctionnelles: etude francaise multicentrique.
4. Scholten PC. The levonorgestrel IUD. Clinical performance and impact on menstruation. In: Scholten PC, Christiaens GCML, Haspels AA, editors. Treatment of menorrhagia by intrauterine administration of levonorgestrel Dissertation1989. p. 47-55.
5. Hickey M, Fraser IS. Surface vascularization and endometrial appearance in women with menorrhagia or using levonorgestrel contraceptive implants. Implications for the mechanisms of breakthrough bleeding. Human reproduction (Oxford, England). 2002;17(9):2428-34. Epub 2002/08/31.
6. Berek JS. Üreme fizyolojisi. In: SF Palter DO, editor. Novak Jinekoloj: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p. 159.
7. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS, Jr. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1988;67(2):334-40. Epub 1988/08/01.

8. Bahamondes L, Ribeiro-Huguet P, de Andrade KC, Leon-Martins O, Petta CA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(6):580-2. Epub 2003/06/05.
9. Özyüncü Ö, Tanaçan A. Uterus. In: Speroff L, Günalp GS, editors. *Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite*. Ankara: Güneş tıp kitapçevleri; 2014. p. 121-55.
10. Özgünen T. Üreme Fizyolojisi. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, editors. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p. 104-5.
11. Ceylan Y, Yıldırım G, Aslan H, Gül A, Gedikbaşı A. Anormal Uterus Kanamaları. In: O.Schorge J, I.Schaffer J, M.Halvorson L, L.Hoffman B, D.Bradshaw K, Cunningham FG, editors. *Williams jinekoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010. p. 174-92.
12. Başaran D. Anormal Uterin Kanamalar. In: Speroff L GG, editor. *Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 591-620.
13. Lahteenmaki P, Allonen H, Y.Kulmala. Endocervical cytological smear abnormalities (Papanicolaou class III-IV) during use of levonorgestrel IUD and copper-IUD (Nova T). *Leiras Study Report 1206-9*, 1991.
14. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1986;5(3):235-41. Epub 1986/01/01.
15. Phillips V, Graham CT, Manek S, McCluggage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology. *Journal of clinical pathology*. 2003;56(4):305-7. Epub 2003/03/29.
16. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstetrics and gynecology*. 1991;77(2):261-4. Epub 1991/02/01.

17. Jonsson B, Landgren BM, Eneroth P. Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception*. 1991;43(5):447-58. Epub 1991/05/01.
18. Peled Y, Perri T, Pardo Y, Kaplan B. Levonorgestrel-releasing intrauterine system as an adjunct to estrogen for the treatment of menopausal symptoms--a review. *Menopause (New York, NY)*. 2007;14(3 Pt 1):550-4. Epub 2007/01/17.
19. McGavigan CJ, Cameron IT. The Mirena levonorgestrel system. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*. 2003;39(12):973-84. Epub 2004/01/30.
20. Mishell DRJr. Intrauterine devices. In: Bardin CW, editor. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. St Louis: Mosby; 1997. p. 285-92.
21. Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S134-9. Epub 2007/05/29.
22. Zalel Y, Shulman A, Lidor A, Achiron R, Mashiach S, Gamzu R. The local progestational effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a sonographic and Doppler flow study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2002;17(11):2878-80. Epub 2002/10/31.
23. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(3):879-83. Epub 1991/03/01.
24. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(6):592-8. Epub 1998/07/01.
25. Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception*. 1995;52(5):269-76. Epub 1995/11/01.
26. A Scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: complications and follow up. Scottish Hysteroscopy Audit Group. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1995;102(3):249-54. Epub 1995/03/01.

27. Barrington JW, Arunkalaivanan AS, Abdel-Fattah M. Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2003;108(1):72-4. Epub 2003/04/16.
28. Inki P. Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S161-6. Epub 2007/05/29.
29. Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S130-3. Epub 2007/05/29.
30. Kaunitz AM, Stern L, Doyle J, Etschmaie MR. Use of the levonorgestrel-IUD in the treatment of menorrhagia: improving patient outcomes while reducing the need for surgical management. *Managed care interface*. 2007;20(3):47-50. Epub 2007/04/27.
31. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa ESJC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2005;20(7):1993-8. Epub 2005/03/26.
32. Kresowik J, Ryan GL, Van Voorhis BJ. Progression of atypical endometrial hyperplasia to adenocarcinoma despite intrauterine progesterone treatment with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(2 Pt 2):547-9. Epub 2008/02/02.
33. Boon J, Scholten PC, Oldenhove A, Heintz AP. Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT. *Maturitas*. 2003;46(1):69-77. Epub 2003/09/10.
34. Kayikcioglu F, Gunes M, Ozdegirmenci O, Haberal A. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: a 1-year follow-up study. *Contraception*. 2006;73(5):528-31. Epub 2006/04/22.
35. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E, Luotola H, Pekonen F, Ronni-Sivula H, et al. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(2):136-44. Epub 2002/03/13.

36. Andersson K, Stadberg E, Mattsson LA, Rybo G, Samsioe G. Intrauterine or oral administration of levonorgestrel in combination with estradiol to perimenopausal women--effects on lipid metabolism during 12 months of treatment. *International journal of fertility and menopausal studies*. 1996;41(5):476-83. Epub 1996/09/01.
37. FDA clears Berlex Laboratories' Mirena (R), new form of long-acting contraception meets need for U.S. women Public release date: 6-Dec-2000 2000.
38. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lahteenmaki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1995;10(9):2390-4. Epub 1995/09/01.
39. Hurskainen R, Paavonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2004;16(6):487-90. Epub 2004/11/10.
40. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odlind V, Johansson ED. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*. 1990;42(1):51-66. Epub 1990/07/01.
41. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Holma P, Pyorala T, Terho J, et al. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception*. 1987;36(2):169-79. Epub 1987/08/01.
42. French RS, Cowan FM, Mansour D, Higgins JP, Robinson A, Procter T, et al. Levonorgestrel-releasing (20 microgram/day) intrauterine systems (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000;107(10):1218-25. Epub 2000/10/12.
43. Xiao BL, Zhou LY, Zhang XL, Jia MC, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. 1990;41(4):353-62. Epub 1990/04/01.
44. Mandelin E, Koistinen H, Koistinen R, Affandi B, Seppala M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodelin A in endometrium during midcycle: another contraceptive mechanism? *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(12):2671-5. Epub 1998/02/10.

45. Alvarez F, Brache V, Fernandez E, Guerrero B, Guilloff E, Hess R, et al. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertility and sterility*. 1988;49(5):768-73. Epub 1988/05/01.
46. Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CE, el Mahgoub S, Diaz S, et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUDS. *Contraception*. 1991;44(5):473-80. Epub 1991/11/01.
47. Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanisms of action of intrauterine devices. *Obstetrical & gynecological survey*. 1996;51(12 Suppl):S42-51. Epub 1996/12/01.
48. Weisberg E, Fraser IS, Mishell DR, Jr., Lacarra M, Bardin CW. The acceptability of a combined oestrogen/progestogen contraceptive vaginal ring. *Contraception*. 1995;51(1):39-44. Epub 1995/01/01.
49. Pekonen F, Nyman T, Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Rutanen EM. Intrauterine progestin induces continuous insulin-like growth factor-binding protein-1 production in the human endometrium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;75(2):660-4. Epub 1992/08/01.
50. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems. *Seminars in reproductive medicine*. 2001;19(4):355-63. Epub 2001/12/01.
51. Kim ML, Seong SJ. Clinical applications of levonorgestrel-releasing intrauterine system to gynecologic diseases. *Obstetrics & gynecology science*. 2013;56(2):67-75. Epub 2013/12/12.
52. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(12):1456-63. Epub 2004/03/25.
53. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(4):CD002126. Epub 2005/10/20.

54. Gupta J, Kai J, Middleton L, Pattison H, Gray R, Daniels J. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):128-37. Epub 2013/01/11.
55. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Human reproduction update*. 2008;14(3):197-208. Epub 2008/04/11.
56. Espey E. Levonorgestrel intrauterine system--first-line therapy for heavy menstrual bleeding. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):184-5. Epub 2013/01/11.
57. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 1995;85(2):304-13. Epub 1995/02/01.
58. Varila E, Wahlstrom T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertility and sterility*. 2001;76(5):969-73. Epub 2001/11/13.
59. Salih TAŞKIN, Batuhan ÖZMEN, ÜNLÜ C. Levonorgestrel Salan intrauterin Sistemin Tedavi Amaçlı Kullanımı. *J Turkish German Gynecol Assoc, Voll 7((1))*; 2006.
60. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1994;9(6):1158-62. Epub 1994/06/01.
61. Ajossa S, Mais V, Guerriero S, Paoletti AM, Caffiero A, Murgia C, et al. The prevalence of endometriosis in premenopausal women undergoing gynecological surgery. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 1994;21(3):195-7. Epub 1994/01/01.
62. Evers JL, Dunselman GA, Land JA, Bouckaert PX. Is there a solution for recurrent endometriosis? *British journal of clinical practice Supplement*. 1991;72:45-50; discussion 1-3. Epub 1991/01/01.
63. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Human reproduction update*. 2009;15(4):441-61. Epub 2009/03/13.

64. Cheong Y, Tay P, Luk F, Gan HC, Li TC, Cooke I. Laparoscopic surgery for endometriosis: How often do we need to re-operate? *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2008;28(1):82-5. Epub 2008/02/09.
65. Park HJ, Koo YA, Yoon BK, Choi D. Postoperative long-term maintenance therapy with oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone analog treatment in women with ovarian endometrioma. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2009;16(1):34-9. Epub 2008/11/04.
66. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD000346. Epub 2000/05/05.
67. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(3):CD003678. Epub 2004/07/22.
68. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):CD005072. Epub 2006/10/21.
69. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;171(5):1205-7. Epub 1994/11/01.
70. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2001;16(11):2399-402. Epub 2001/10/27.
71. Nilsson CG, Luukkainen T, Arko H. Endometrial morphology of women using a d-norgestrel-releasing intrauterine device. *Fertility and sterility*. 1978;29(4):397-401. Epub 1978/04/01.
72. Hurskainen R, Salmi A, Paavonen J, Teperi J, Rutanen E. Expression of sex steroid receptors and Ki-67 in the endometria of menorrhagic women: effects of intrauterine levonorgestrel. *Molecular human reproduction*. 2000;6(11):1013-8. Epub 2000/10/25.

73. Luukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects. *Steroids*. 2000;65(10-11):699-702. Epub 2000/12/08.
74. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2001;16(10):2103-8. Epub 2001/09/28.
75. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertility and sterility*. 1993;60(1):1-14. Epub 1993/07/01.
76. Kupker W, Schultze-Mosgau A, Diedrich K. Paracrine changes in the peritoneal environment of women with endometriosis. *Human reproduction update*. 1998;4(5):719-23. Epub 1999/02/23.
77. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Muller KH, Sharkey AM, et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *The Journal of clinical investigation*. 1996;98(2):482-9. Epub 1996/07/15.
78. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertility and sterility*. 1999;72(3):505-8. Epub 1999/10/16.
79. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertility and sterility*. 2003;80(2):305-9. Epub 2003/08/12.
80. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(3):519-26. Epub 2012/02/09.
81. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):492-6. Epub 2010/10/05.

82. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertility and sterility*. 1997;68(3):426-9. Epub 1997/10/07.
83. Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception*. 2007;76(3):195-9. Epub 2007/08/21.
84. Cho S, Nam A, Kim H, Chay D, Park K, Cho DJ, et al. Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(4):373 e1-7. Epub 2008/01/08.
85. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception*. 2009;79(3):189-93. Epub 2009/02/03.
86. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):497-502. Epub 2010/11/16.
87. Kim JY, No JH, Kim K, Kim YB, Jee BC, Lee JR, et al. Effect of myoma size on failure of thermal balloon ablation or levonorgestrel releasing intrauterine system treatment in women with menorrhagia. *Obstetrics & gynecology science*. 2013;56(1):36-40. Epub 2013/12/12.
88. Magalhaes J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception*. 2007;75(3):193-8. Epub 2007/02/17.
89. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2005;59(1):29-35. Epub 2004/09/21.
90. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertility and sterility*. 2003;79(5):1194-8. Epub 2003/05/10.

91. Mercurio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception*. 2003;67(4):277-80. Epub 2003/04/10.
92. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Haberal A, Kaplan M. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: a 1-year follow-up study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2008;15(6):735-8. Epub 2008/10/31.
93. Murat Naki M, Tekcan C, Ozcan N, Cebi M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion ameliorates leiomyoma-dependent menorrhagia among women of reproductive age without a significant regression in the uterine and leiomyoma volumes. *Fertility and sterility*. 2010;94(1):371-4. Epub 2009/11/10.
94. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR)*. *Fertility and sterility*. 1994;61(1):70-7. Epub 1994/01/01.
95. Backman T, Huhtala S, Luoto R, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(4):608-13. Epub 2002/06/01.
96. Ikomi A, Mansell E, Spence-Jones C, Singer A. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system: can we learn from our failures? *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2000;20(6):630-1. Epub 2004/10/30.
97. Rosa e Silva JC, de Sa Rosa e Silva AC, Candido dos Reis FJ, Manetta LA, Ferriani RA, Nogueira AA. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device for the symptomatic treatment of uterine myomas. *The Journal of reproductive medicine*. 2005;50(8):613-7. Epub 2005/10/14.
98. Whiteman MK, Zapata LB, Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM. Use of contraceptive methods among women with endometrial hyperplasia: a systematic review. *Contraception*. 2010;82(1):56-63. Epub 2010/08/05.

99. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-12. Epub 1985/07/15.
100. Tabata T, Yamawaki T, Yabana T, Ida M, Nishimura K, Nose Y. Natural history of endometrial hyperplasia. Study of 77 patients. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2001;265(2):85-8. Epub 2001/06/21.
101. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006;106(4):812-9. Epub 2006/01/10.
102. Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. Best practice & research *Clinical obstetrics & gynaecology*. 2001;15(3):393-405. Epub 2001/07/31.
103. Wildemeersch D, Janssens D, Pylyser K, De Wever N, Verbeeck G, Dhont M, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas*. 2007;57(2):210-3. Epub 2007/02/03.
104. Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecologic oncology*. 2008;111(1):68-73. Epub 2008/08/08.
105. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia--a long-term follow-up study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2008;139(2):169-75. Epub 2008/04/29.
106. Vereide AB, Kaino T, Sager G, Arnes M, Orbo A. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecologic oncology*. 2006;101(2):214-23. Epub 2005/12/06.
107. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system

- for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(6):547 e1-10. Epub 2010/10/12.
108. Lee SY, Kim MK, Park H, Yoon BS, Seong SJ, Kang JH, et al. The effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of endometrial hyperplasia in Korean women. *Journal of gynecologic oncology*. 2010;21(2):102-5. Epub 2010/07/09.
 109. Elit L, Hirte H. Current status and future innovations of hormonal agents, chemotherapy and investigational agents in endometrial cancer. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2002;14(1):67-73. Epub 2002/01/22.
 110. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstetrics and gynecology*. 1984;64(3):417-20. Epub 1984/09/01.
 111. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(3):575-80. Epub 2005/03/02.
 112. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95 Suppl 1:S105-43. Epub 2006/12/13.
 113. Benshushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004;117(2):132-7. Epub 2004/11/16.
 114. Rose PG. Endometrial carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1996;335(9):640-9. Epub 1996/08/29.
 115. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8 Suppl):2035-41. Epub 1987/10/15.
 116. Leitao MM, Barakat RR. Advances in the management of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2011;120(3):489-92. Epub 2011/01/11.

117. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90(3):434-40. Epub 1997/09/01.
118. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecologic oncology*. 2004;95(1):133-8. Epub 2004/09/24.
119. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer*. 1997;79(2):320-7. Epub 1997/01/15.
120. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer letters*. 2001;167(1):39-48. Epub 2001/04/27.
121. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(4):718-25. Epub 2003/10/11.
122. Saegusa M, Okayasu I. Progesterone therapy for endometrial carcinoma reduces cell proliferation but does not alter apoptosis. *Cancer*. 1998;83(1):111-21. Epub 1998/07/09.
123. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(4):266 e1-12. Epub 2012/10/02.
124. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(4):651-7. Epub 2002/04/23.
125. Cade TJ, Quinn MA, Rome RM, Neesham D. Progestogen treatment options for early endometrial cancer. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(7):879-84. Epub 2010/04/17.

126. Kim MK, Yoon BS, Park H, Seong SJ, Chung HH, Kim JW, et al. Conservative treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: pilot study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(4):673-7. Epub 2011/05/07.
127. Nilsson CG, Allonen H, Diaz J, Luukkainen T. Two years' experience with two levonorgestrel-releasing intrauterine devices and one copper-releasing intrauterine device: a randomized comparative performance study. *Fertility and sterility*. 1983;39(2):187-92. Epub 1983/02/01.
128. Ronnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999;78(8):716-21. Epub 1999/09/01.
129. Sitruk-Ware R, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system: long-term contraception and therapeutic effects. *Women's health (London, England)*. 2005;1(2):171-82. Epub 2005/09/01.
130. Backman T. Benefit-risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2004;27(15):1185-204. Epub 2004/12/14.
131. Pourcelot L. applications clinique de l'examen Doppler transcutane. In Pourcelot L (ed). *Velocimetric Ultrasonore Doppler*. Iserme, Paris 1994.
132. Gosling RG, King DH. *Ultrasound Angiology*. In Macus AW, Adamson J (eds). *Arteries and veins*. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1975.
133. Werner S, Kurjak A (eds). *Farbdopplersonographie in Gynakologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag 2001.
134. Ramsey EM, Donner MV. *Placental vasculature and circulation*. Sounder, Philadelphia 1980; 1-52.
135. Callen PW. Vasküler Anatomi. In: ÇİÇEK MN, MÖRÖY P, editors. *Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Callen*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2009. p. 898-905.

136. Fleisher AC, Toy EC, Lee W. *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi*. 7 ed. TOPUZ S, editor. Ankara: Güneş Kitapevi; 2013. 897-929 p.
137. Frajndlich R, von Eye Corleta H, Frantz N. Color Doppler sonographic study of the uterine artery in patients using intrauterine contraceptive devices. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2000;19(8):577-9. Epub 2000/08/16.
138. Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, et al. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;316(7138):1122-6. Epub 1998/04/29.
139. Faundes A, Alvarez F, Brache V, Tejada AS. The role of the levonorgestrel intrauterine device in the prevention and treatment of iron deficiency anemia during fertility regulation. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1988;26(3):429-33. Epub 1988/06/01.
140. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception*. 2002;65(2):129-32. Epub 2002/04/03.
141. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9252):273-7. Epub 2001/02/24.
142. Barbosa I, Olsson SE, Odland V, Goncalves T, Coutinho E. Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. *Advances in contraception : the official journal of the Society for the Advancement of Contraception*. 1995;11(2):85-95. Epub 1995/06/01.
143. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(4):1361-3. Epub 2005/10/06.
144. Koh SC, Singh K. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on menstrual blood loss and the hemostatic, fibrinolytic/inhibitor systems

in women with menorrhagia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2007;5(1):133-8. Epub 2006/10/03.

145. Jarvela I, Raudaskoski T, Tekay A, Jouppila P. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the uterine artery pulsatility index in postmenopausal hormone replacement therapy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1997;10(5):350-5. Epub 1998/01/28.
146. Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Human reproduction (Oxford, England).* 1998;13(12):3379-83. Epub 1999/01/14.
147. Cihangir U, Ebru A, Murat E, Levent Y. Mechanism of action of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2013;123(2):146-9. Epub 2013/09/14.
148. Momtaz M, Zayed M, Rashid K, Idriss O. Doppler study of the uterine artery in patients using an intrauterine contraceptive device. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1994;4(3):231-4. Epub 1994/05/01.
149. Zhu PD, Luo HZ, Cheng J, Xu RH, Liu YF, Zheng WM, et al. The effect of intrauterine devices (stainless steel ring, copper-T220 and levonorgestrel) on the DNA content in isolated human endometrial cells. *Contraception.* 1989;40(5):591-604. Epub 1989/11/01.
150. Jones RL, Critchley HO. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Human reproduction (Oxford, England).* 2000;15 Suppl 3:162-72. Epub 2000/10/21.
151. Zalel Y, Gamzu R, Shulman A, Achiron R, Schiff G, Lidor A. The progestative effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system--when does it manifest? *Contraception.* 2003;67(6):473-6. Epub 2003/06/20.
152. Haberal A, Kayikcioglu F, Gunes M, Kaplan M, Ozdegirmenci O. The effect of the levonorgestrel intrauterine system on uterine artery blood flow 1 year after insertion. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of*

the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2006;27(3):316-9. Epub 2006/02/02.

153. Jimenez MF, Arbo E, Vetori D, de Freitas FM, Cunha-Filho JS. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and the copper intrauterine device on subendometrial microvascularization and uterine artery blood flow. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):1574-8. Epub 2008/01/15.
154. Haliloglu B, Celik A, Ilter E, Bozkurt S, Ozekici U. Comparison of uterine artery blood flow with levonorgestrel intrauterine system and copper intrauterine device. *Contraception*. 2011;83(6):578-81. Epub 2011/05/17.

8. ÖZGEÇMİŞ

15.01.1981 Iğdır Doğumluyum.1987-1992 yılları arasında ilköğretimimi Iğdır Mehmet Akif Ersoy ilköğretim okulunda tatamladım. Lise ve orta öğretimimi 1993-1999 yılları arasında Iğdır Atatürk Lisesinde tamamladım.1999 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp fakültesini kazandım.2006 Yılında mezun oldum.2007 yılında erzincan otlukbeli devlet hastanesinde çalıştım.2008-2010 yılları arasında iskenderun ve adana Kızılay kan merkezlerinde doktor ve yönetici olarak çalıştım.10.08.2010 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum anabilim dalında araştırma görevlisi olarak başladım. Halihazırda aynı merkezde görevime devam etmekteyim.