



T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**Anormal Uterin Kanama Tanısı ile Levonorgestrel
Salgılayan Rahim İçi Sistem (MIRENA®) Uygulanan
Olgularda, Yeni FIGO Sınıflama Sistemi (PALM -
COEIN)'ne göre Etkinliğinin İncelenmesi**

Uzmanlık Tezi
Dr. Emre Erdem TAŞ

Ankara, 2012



T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**Anormal Uterin Kanama Tanısı ile Levonorgestrel
Salgılayan Rahim İçi Sistem (MIRENA®) Uygulanan
Olgularda, Yeni FIGO Sınıflama Sistemi (PALM -
COEIN)'ne göre Etkinliğinin İncelenmesi**

Tez Danışmanı

Op. Dr. Hüseyin Levent KESKİN

Uzmanlık Tezi

Dr. Emre Erdem TAŞ

Ankara, 2012

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Hekimliği eğitimimiz sürecinde bilgi ve tecrübesini bizimle paylaşan klinik şefimiz sayın Prof. Dr. A. Filiz AVŞAR'a ve klinik şef yardımcımız sayın Doç. Dr. A. Akın SİVASLIOĞLU'na,

Asistanlık eğitimimizi planlayan ve desteğini her zaman hissettiğimiz, ayrıca tez danışmanım da olarak tecrübelerinden faydalandığım başasistanımız sayın Op. Dr. H. Levent Keskin'e,

Eğitimimizde destek ve sabırlarını eksik etmeyen, üzerimizde yoğun emekleri olan sayın Op. Dr. Emine ÇELEN'e, Op. Dr. Ayşegül ÇINKAYA'ya, Op. Dr. Hilal AĞIŞ TAN'a, Op. Dr. Ulaş ÇALI ve Op. Dr. Serdar KAYA'ya; geçmişte beraber çalıştığımız ve unutamadığımız sayın Yrd. Doç. Dr. Serpil AYDOĞMUŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Işık ÜSTÜN'e ve Op. Dr. Mustafa UZUN'a,

Birlikte çalıştığımız ve çoğu yükü beraber sırtladığımız sevgili asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini her zaman bildiğim, en zor ve en güzel günleri beraber paylaştığım, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili anneme, babama, ablama ve bir ağabeyden daha kıymetli olan enişteme,

Her günüme neşe katan, hayatın tüm zorluk ve mutluluklarını birlikte paylaştığımız, sevgi ve saygının hiçbir zaman aramızdan eksilmediği sevgilim, biricik eşim Dr. Nesrin TAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Emre Erdem TAŞ

Ankara, 2012

ÖZGEÇMİŞ

Emre Erdem TAŞ 1983 yılında Manisa'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Konya'nın Akşehir İlçesi'nde tamamladı. 2001 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2007 yılında mezun oldu. 2007 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde asistan olarak görev yapmaktadır. Evlidir.



İÇİNDEKİLER

No	Sayfa
ÖNSÖZ	i
ÖZGEÇMİŞ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar(ÇİZELGELER) DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. MENSTRUEL SİKLUS	
1.1.1 Foliküler faz	
1.1.2 Ovulatuvar faz (Foliküler – Luteal Geçiş)	
1.1.3 Luteal faz	
1.1.4 Menstruel faz (Luteal – Foliküler Geçiş)	
1.2 ENDOMETRİAL DEĞİŞİKLİKLER	
1.3 MENSTRUEL KANAMA MEKANİZMASINA ETKİLİ FAKTÖRLER	
1.4 ANORMAL UTERİN KANAMA	
1.5 TERMİNOLOJİ	
1.6 TANI YÖNTEMLERİ	
1.7 PİCTORİAL BLOOD ASSESSMENT CHART (GÖRESEL MENSTRUEL KANAMA DEĞERLENDİRME KARTLARI) İLE MENSTRUEL KANAMA TAYİNİ	
1.8 ANORMAL UTERİN KANAMADA TEDAVİ	

YÖNTEMLERİ

1.9 LEVONORGESTREL SALGILAYAN RAHİM İÇİ SİSTEM

(MİRENA®)

1.9.1 Mirena'nın Yerleştirilmesi

1.9.2 Mirena'nın Biyolojik Etkileri

1.9.3 Mirena'nın Klinik Kullanımı

1.9.4 Mirena'nın Metabolik Etkileri

1.9.5 Mirena'nın Yan Etkileri

2. MATERYAL ve METOD

3. BULGULAR

3.1 1. AY SONUÇLARI

3.2 6. AY SONUÇLARI

3.3 1. YIL SONUÇLARI

3.4 PBAC SKORU

3.5 KANAMA SÜRESİ

3.6 HEMOGLOBİN DÜZEYLERİ

3.7 HEMOTOKRİT DÜZEYLERİ

3.8 ENDOMETRİAL KALINLIK

4. TARTIŞMA

5. SONUÇ

6. KAYNAKLAR

ÖZET

Anormal uterin kanama (AUK), üreme çağındaki kadınların % 9 - 30'u etkilemekte ve premenapozal dönemde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır.(1,2) Bu şekli ile de ayaktan jinekolojik başvuruların 2. en sık nedenini oluşturmaktadır.(3)

Anormal uterin kanamaların tedavisinde pek çok medikal ve cerrahi yöntem tanımlanmıştır. Etkinlikleri benzer olan medikal yöntemlerin en büyük sorunu sistemik kullanımları nedeni ile oluşan yan etkilerdir. Ayrıca uzun soluklu tedavilere hasta uyumu da zamanla azalmaktadır.(4) Daha yüksek başarı oranları bildirilen cerrahi yöntemlerin ise temel problemi hastalara belirgin ek sistemik yük getirmeleridir. Bu nedenlerle anormal uterin kanama tedavisinde daha tatmin edici tedavi yöntemlerinin arayışı devam etmektedir.

Mirena® ilk olarak 1990'da kontraseptif amaçlı piyasaya sürülmüş, ardından menstruel kanama miktarında ve endometrium duvar kalınlığında azalmaya neden olduğunun fark edilmesi üzerine dikkatleri üzerine çekmiştir.(5) Bu olumlu yan etki daha sonraları pek çok araştırmacı tarafından denenmiş ve anormal uterin kanama tedavisinde Mirena®'nın diğer medikal ve cerrahi yöntemlerden çok daha etkin olduğu bulunmuştur.(5,6) Bunun yanında aracın etkisini lokal olarak oluşturması ve sistemik dolaşıma eser miktarda geçmesi, cerrahi yöntemler gibi hastaya ek sistemik yük getirmemesi, aracın istenilen zamanda çıkarılabilmesi ve arzulandığında fertilitenin geri kazanılabilmesi diğer önemli avantajlarıdır.(7-12) Bu nedenlerle Mirena® anormal uterin kanamaların tedavisinde umut vaat etmekte ve 100'ün üzerinde ülkede hekimler ve hastalarca tercih edilmektedir.(13)

Anormal uterin kanama teriminin hastaların kanama düzenlerini, sürelerini, miktarlarını ve menstruel periyod ile ilişkisini belirtememesi nedeni ile alt terminolojiler ile açıklanmaya çalışılmaktadır.(14,15) Ancak AUK tanısında ve tedavi planında etiyolojiye yönelik yeterli ve tutarlı bir sınıflama sisteminin olmaması nedeni ile güçlük yaşanmaktadır. Bu nedenle FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) tarafından 2011 yılında PALM – COEIN Sınıflama Sistemi önerilmiştir.(16)

Çalışmamızda Ocak 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında ağır menstruel kanama tanısı ile Mirena® (Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) uygulanan toplam 110 olgu retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Ağır menstruel kanama tanısı ve takiplerdeki kanama miktarları tayini Higham ve ark.'nın önerdiği Görsel Menstruel Kanama Değerlendirme Kartları (Pictorial Blood Assessment Chart - PBAC) ile yapıldı. Tüm olgularda PBAC skorlarının, menstruel kanama miktarlarının ve endometrial duvar kalınlıklarının zaman içinde belirgin azaldığı ve bu azalmanın her bir zaman aralığında belirgin olduğu; hemoglobin ve hemotokrit değerlerinin ise zaman içinde belirgin arttığı ve artışın her bir zaman aralığında belirgin olduğu belirlendi (p <0,001). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde de sonuçlar aynıydı (p <0,001), tek istisnası ise PALM grubunda başlangıç ile 1. ay sonunda endometrium kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmamasıydı (p=1.000). Mirena® uygulanan hastaların takip süresince en fazla rahatsız olduklarını belirttikleri durumlar sırasıyla pelvik ağrı, dismenore ve dispareni oldu. Disloke olan veya atılan Mirena®'lar PALM grubunda ve leiomyomu olan grupta daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Bu sonuçlar ile Mirena®'nın çeşitli nedenlerden ağır menstruel kanamalı olgularda benzer ve yüksek oranda etkili olduğu söylenebilir. Ancak kesin bir sonuca varılabilmesi için ortak terminoloji ve sınıflama sistemi ile yapılmış geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anormal Uterin Kanama, Ağır Menstruel Kanama, Levonorgestrel

ABSTRACT

Abnormal uterine bleeding (AUB) affects % 9-30 of all women in their reproductive period and reaches to the highest levels by the premenopausal period.(1,2) By this way, it constitutes the second most common reason of gynecology polyclinic administrations.(3)

Many medical and surgical treatment models have been defined for the management of this condition. The main problem of the medical procedures that have similar efficacies is their side-effects which arise from systemic application. Additionally, patient compliance reduces over time in long term treatment procedures.(4) Reported to have higher success rates, surgical methods have a main problem like bringing extra systemic burden to the patient. Therefore, searches for more satisfying models are going on in abnormal uterine bleeding treatment.

Mirena which was firstly introduced as a contraceptive device in 1990 has drawn all the attentions on by the time it was realized that it enables reduction in menstrual bleeding volume and endometrial wall thickness(5). Thereafter, these favourable side effects have been studied by many researchers and mirena was found be much more effective than any other medical or surgical method.(5,6) Additionally, it has significant advantages like having only local effects not systemically, no extra systemic burden unlike surgical methods, enabling detachment anytime desired and recovering fertility right after .(7-12) As a consequence, Mirena is a device promising hope for abnormal uterine bleeding treatment and rather preferred by patients and doctors over 100 countries.(13)

For the reason that abnormal uterine bleeding term does not define the pattern, duration, volume of bleeding and their relation with menstrual period; sub-terminologies are being described.(14,15) Unfortunately, because of a lack of an adequate and consistent classification system intended for etiology at the diagnose and treatment plan some difficulties are being faced. Hence, FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) has recommended PALM – COEIN classification system in 2011.(16)

In our study, overall 110 cases who had Mirena® (Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) for severe menstrual bleeding diagnose between January 2010-December 2011 were examined retrospectively. Pictorial Blood Assessment Charts (PBAC) have been used to diagnose severe bleeding and designate bleeding volume during the follow up as Higham et al recommended. It was determined that PBAC scores, menstrual bleeding volume and endometrial wall thickness decreased significantly within the time; and also hemoglobine and hemotocrit levels increased significantly at the same time period ($p < 0,001$). Same results were acquired when all the groups were evaluated in itself; except the palm group with no significant reduction in endometrial wall thickness between the initiation and first month ($p = 1.000$). The conditions that patients complain most were pelvic pain, dysmenorea and dyspareunia, respectively. Dislocated or discarded Mirena rates were higher in PALM group and in cases with leiomyoma but there was no significant difference between the groups.

In the view of these informations, it could be pronounced that Mirena has similar and high efficiency in all cases with severe menstrual bleeding from all reasons. However, in order to come to a certain conclusion, wide studies conducted with a common terminology and classification system are needed.

Key Words: Abnormal Uterine Bleeding, Heavy Menstruel Bleeding, Levonorgestrel

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1.1	FIGO PALM – COEIN Sınıflama Sistemi
1.2	ESHRE tarafından kabul edilen uterin leiomyomların subklasifikasyon yöntemi
1.3	Görsel Menstruel Değerlendirme Kartı
1.4	Görsel Menstruel Değerlendirme Kartı için kullanılan skorlama sistemi
1.5	Mirena®
3.1	Mirena® yerleştirilen ağır menstruel kanamalı olguların takip akış şeması
3.2	PBAC skorunun zamana göre değişimi – 1
3.3	PBAC skorunun zamana göre değişimi – 2
3.4	Menstruel kanama süresinin zamana göre değişimi – 1
3.5	Menstruel kanama süresinin zamana göre değişimi – 2
3.6	Hemoglobin düzeyinin zamana göre değişimi – 1
3.7	Hemoglobin düzeyinin zamana göre değişimi – 2
3.8	Hemotokrit düzeyinin zamana göre değişimi – 1
3.9	Hemotokrit düzeyinin zamana göre değişimi – 2
3.10	Endometrial kalınlığın zamana göre değişimi – 1
3.11	Endometrial kalınlığın zamana göre değişimi – 2

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1 Levonorgestrel salınlımlı intrauterin sistem yerleştirilmesinin DSÖ Tıbbi Uygunluk Kriterleri'ne göre kontrendikasyonları (Kategori 4 veya kabul edilemez riskler)	
3.1 Mirena® Uygulanan Hastaların Ek Hastalıkları	
3.2 Leiomyomların yerleşimlerinin ESHRE Leiomyom Subklasifikasyon Sistemi'ne göre sınıflandırılması	
3.3 Olguların başlangıç Endometrial Histopatoloji Sonuçları	
3.4 PBAC skorunun gruplara göre karşılaştırılması	
3.5 Gruplara göre menstruel kanama süresinin karşılaştırılması	
3.6 Gruplara göre hemoglobin (gr/dl) düzeyinin karşılaştırılması	
3.7 Gruplara göre hemotokrit (%) düzeyinin karşılaştırılması	
3.8 Gruplara göre USG ile ölçülen endometrial kalınlığın (mm) karşılaştırılması	
3.9 PBAC skorunun zamana göre değişimi	
3.10 Menstruel kanama süresinin zamana göre değişimi	
3.11 Hemoglobin düzeyinin zamana göre değişimi	
3.12 Hemotokrit düzeyinin zamana göre değişimi	
3.13 Endometrial kalınlığın zamana göre değişimi	
3.14 Ağır Menstruel Kanama tanısı ile tedavi amaçlı Mirena® uygulanan hastaların takip süresince ek şikâyetleri	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMK	Ağır menstruel kanama
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ALT	Alanin transaminaz
AUK	Anormal uterin kanama
AST	Aspartat transaminaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DMPA	Depo-medroksiprogesteron asetat'dır
D&C	Dilatasyon&Küretaj
DUK	Disfonksiyonel uterin kanama
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EÇDK	Endometrium Çift Duvar Kalınlığı
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FDA	İlaç ve Gıda Dairesi
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GnRH	Gonodotropin Releasing Hormon
Hgb	Hemoglobin
H/S	Histeroskopi
Htc	Hemotokrit
IGF	İnsülin benzeri growth faktör
IGFBP-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein 1
İMK	İntermenstruel kanama
LNG-RİS	Levonorgestrel içeren rahim içi sistem)
LH	Luteinize Hormon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAI	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

OKS	Oral Kontraseptif
Pg	Prostaglandin
PBAC	Pictorial Blood Assessment Chart
PID	Pelvik İnflamatuar Hastalık
PT	Protrombin zamanı
SİS	Salin infüzyon sonografisi
TGF	Transforming growth faktör
USG	Ultrasonografi



1. GENEL BİLGİLER

Anormal uterin kanama (AUK) terimi sıklık , süre ve miktarında düzensizlik olan, düzensiz uterin kanamaları tanımlamak için kullanılır.(17) Reprodüktif çağıdaki kadınların % 9 – 30'unu ve perimenapozal kadınların ise % 50 kadarını etkilemektedir.(1,2) AUK nedeni olarak lokal uterin ve sistemik patolojiler gösterilmişse de olguların yarısında altta yatan neden bulunmamaktadır.(18)

AUK, reprodüktif çağıdaki kadınların hayat kalitesini azaltarak, anksiyeteye neden olarak sosyal ve psikolojik problemlere yol açmakta, demir eksikliği anemisi gibi medikal problemlere neden olmaktadır.(19,20) Bu yüzden vajinal akıntılardan sonra % 30 ile ayaktan jinekolojik başvuruların ikinci en sık nedenini oluşturur.(3)

AUK tedavisinde cerrahi prosedürler sıklıkla kullanılmasına rağmen, günümüzde hasta ve doktorların daha az invazif işlemler ile medikal tedavilere ilgileri artmaktadır. Bu nedenle kanama bozukluklarının tedavisinde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Son 20 yıldır en yoğun kullanılan oral progesteronlar pek çok hasta için tedavi edici olmakla beraber bazı hastalarda kanamayı artırmış ve birçok kadın uzun süreli oral ilaç almak istemediği için hasta uyumu düşük olmuştur.(4)

1990 yılında Finlandiya'da geliştirilen ve 2000 yılında tüm dünyada FDA (İlaç ve Gıda Dairesi) onayı alarak kullanımı yaygınlaşan levonorgestrel içeren rahim içi sistem (LNG-RİS) (Mirena[®], Bayer Schering Pharma, Berlin, Almanya) son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Kontrasepsiyon'un yanında anormal uterin kanama ve hormon replasman tedavisinde de kullanım endikasyonu almıştır.(5) Ayrıca endometriozis, endometrial hiperplaziler, adenomyozis ve leiomyomalarda da tedavi edici özellikleri olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir.(21-23)

AUK teriminin hastaların kanama düzenlerini, sürelerini, miktarlarını ve menstruel periyod ile ilişkisini belirtememesi nedeni ile alt terminolojiler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak AUK tanısında ve tedavi planında etiyojolojiye

yönelik yeterli ve tutarlı bir sınıflama sisteminin olmaması nedeni ile güçlük yaşanmaktadır.(14,15) Bu eksiklikler araştırmacıların AUK'lı hastaları homojen gruplarda sınıflamasını engellemekte ve araştırmacıların ya da çalışma gruplarının verilerini karşılaştırmada zorluk yaratmaktadır. Bu nedenle FIGO tarafından 2011 yılında PALM – COEIN Sınıflama Sistemi önerilmiştir.

Biz de çalışmamızda anormal uterin kanama nedeni ile Mirena® Rahim İçi Sistem takılan hastaları retrospektif olarak değerlendirilip yeni PALM – COEIN Sınıflandırma Sistemi ile değerlendirdik, gruplandırdık ve gruplar arası etkinliği karşılaştırdık.

1.1 MENTRUEL SIKLUS

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

Siklusun birinci günü kanamanın başladığı gündür. Siklus ortalama 28 ±7 gün olup, kanama süresi 5 ±3 gün, kanama miktarı 20 – 80 ml kadardır. Siklusun üremeye yönelik 2 hedefi vardır;

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

Normal menstruasyon için 5 temel koşul gereklidir;

- 1.Hipotalamustan pulsatil Gonodotropin Releasing Hormon (GnRH) uyarısı,
- 2.Hipofizden overleri uyaracak kadar gonadotropin salgısı,
- 3.Overlerde folikül olması ve bu foliküllerden östrojen sentezi için gerekli enzimatik reaksiyonların gerçekleşmesi,
- 4.Endometriumun hormonal uyarılara cevap vermesi,
- 5.Menstruel kan akımı için genital sistemin normal anatomik yapıda olması.(24)

İnsanlarda menstruel siklus 4 fonksiyonel faza ayrılarak incelenir;

1. Foliküler faz: Yeni foliküllerin gelişimi, büyümesi, matür Graaf folikülü oluşumu,

2. Ovulatuvar faz: Oositin matürasyonu ve salınımı,
3. Luteal faz: İmplantasyon için hazırlayıcı hormonları salgılayan korpus luteumun oluşumu,
4. Menstruel faz: Luteal fazdan foliküler faza geçiş.(25,26)

Periyodlar arası ortalama süre reproduktif çağda 28 gündür. Ancak adolesan çağ ve menapozal geçiş dönemlerinde anovulatuvar sikluslar sonucu bu süre uzayabilir. 28 günlük tipik bir siklusta foliküler ve luteal fazlar eşit uzunluktadır. Aslında luteal faz süre olarak sabittir ve kısa veya uzun sikluslarda değişken olan foliküler fazın süresidir.(26,27)

1.1.1 Foliküler faz; Siklusun ilk yarısı foliküler faz olarak adlandırılmakta ise de follikülogenez önceki siklusun geç luteal fazında başlar ve menstruel faz boyunca da devam eder. Overdeki foliküller 1 – 2 mm çapında primordial foliküllerdir ve bunların sadece bir kısmı büyümeye devam edecektir.(27) Erken antral döneme kadar olan foliküler büyüme hipofizer kontrol altında değildir. Bundan sonra büyümenin devamı ise gonadotropinlerin uyarısına bağlıdır. Menstruel siklusun başında kısa bir dönem (erken foliküler dönem) gonadotropin oranı Follikül Stimulan Hormon (FSH) lehine artar ve bu daha sonra büyümeye devam edecek olan 3 – 7 folikülün seçilmesine (recruitment) yol açar. Bu foliküllerden rastlantısal olarak seçilen bir tanesi matürasyona ulaşır. Bu folikülün en çabuk aromataz ve östrojenik aktivite kazanan folikül olduğu sanılmaktadır. Bu seçim erken foliküler fazda olmakta ve siklusun 5 – 6. günlerinde tamamlanmaktadır. Östrojenin negatif feed back etki ile periferal FSH sekresyonunu baskılaması sonucu diğer foliküller atreziye uğrar. Foliküler faz gelişmekte olan Graaf folikülü tarafından salınan İnhibin – B ve östrojen düzeylerindeki progresif artış ile karakterizedir. Önceki siklusun geç luteal ve menstruel fazlarında korpus luteumun gerilemesi ve inhibin – A ile östrojen ve progesteron düzeylerindeki ani düşüş menstruasyondan 2 gün önce FSH salınımında artışa sebep olur. Bunu tek bir folikülün seçimi (5 – 7. gün), dominant folikülün matürasyonu (8 – 12. gün) ve sonunda ovulasyon (13 – 15. gün) izler. Bu olaylar siklusun foliküler fazını oluşturur ve yaklaşık 13 gün sürer

ve bir folikülün preovulatar döneme erişmesi ile sonuçlanır. Ovulasyon için seçilen bu dominant folikül yüksek androjen, östrojen, progesteron ve inhibin – B biyosentez ve sekresyon kapasitesine sahiptir. Foliküler fazın sonuna doğru östrojen ve inhibin'in etkisiyle FSH azalır.(26, 27).

1.1.2 Ovulatar faz (foliküler - luteal geçiş); Midsiklus Luteinize Hormon (LH) salınımının tepe noktası tam olarak belirlenemeyeceğinden LH salınımının başlangıcı midsiklustaki hormonal dinamiklerin referans noktası kabul edilir. Midsiklus başlangıcından önceki 2 – 3 gün içinde östrojen düzeylerindeki artışa paralel inhibin, progesteron ve 17- α hidroksiprogesteron düzeylerinde artış olur.(26) Graaf folikülünün matürasyonu ile yüksek östrojen konsantrasyonuna ulaşılır. Östrojenin 200 – 300 pg/ml düzeylerinde 50 saat kadar kalması ön hipofize pozitif feed back etki yaparak LH'nın aniden yükselmesine neden olur. Bu arada östrojen ve FSH foliküler fazın sonuna doğru granuloza hücrelerinde LH reseptör sayısını artırır.(27) LH salınımı östrojen ve androjen yapımını azaltarak diğer foliküllerin gelişimini engeller. Ayrıca bu günlerde FSH'nın etkisiyle; inhibin, aktivin, folistatin, insülin benzeri growth faktör (IGF) –1 ve -2, IGF bağlayan proteinler, prostaglandinler, transforming growth faktör (TGF) - α VE TGF - β , interlökinler gibi otokrin ve parakrin etki yapan mediatörler de salgılanarak ovulasyonda rol oynar.(26,27)

Ovulasyon LH yükselmesinin başlangıcından 35 – 44 saat sonra olur. Normal siklusta LH düzeyleri en yüksek noktaya (surge), östrojenin en yüksek noktaya ulaşmasından yaklaşık 24 saat sonra ulaşır. LH düzeyi en yüksek noktaya ulaştıktan 18 – 36 saat sonra ise ovulasyon gerçekleşir. Bundan sonra östrojen düşer ve progesteron yükselir.(27).

1.1.3 Luteal faz; Oositin salınması ile başlar. Teka ve granuloza hücrelerinin ovulasyon sonrası luteinizasyonu ile büyük miktarlarda progesteron ve daha az miktarda östrojen sentezlenir. Progesteron ve östrojenin midluteal fazda maksimum konsantrasyona ulaştığı 4 günlük dönem (20 – 24 gün) sekretuar endometriyumun implantasyona uygun olduğu zamandır. İmplantasyon gerçekleşmezse progesteron, östrojen ve inhibin – A düzeyleri düşer ve luteoliz

ve korpus luteum oluşur. Korpus luteumun sekretuar aktivitesi LH desteğine bağımlıdır. Luteal fazdaki FSH düzeyi tüm siklustaki en düşük seviyeye ulaşır. Korpus luteumun devamlılığı için FSH gerekli değildir (26).

1.1.4 Menstruel faz (luteal - foliküler geçiş); İzleyen siklusun foliküler gelişiminin başlaması korpus luteumun regresyonuna bağlıdır. Burada önemli olan inhibin-A düzeyindeki düşüşle paralel olarak FSH'nın yükselmesidir. Bu olay menstruel kanamanın başlamasından 2 gün önce başlayarak izleyen siklus için folikül gelişimini başlatır.(26) Gebelik oluşmamışsa endometrial dokular, hemolize olmuş kan, prostaglandinler ve bazı mikroorganizmalar ile birlikte menstruel kanama olarak dışarı atılır. Bu kanama süresi normal siklusta 4 – 6 gün, miktarı 20 – 80 ml' dir.(26)

1.2 ENDOMETRİAL DEĞİŞİKLİKLER

Endometriyum fonksiyon ve morfolojik yapısına göre iki tabakaya ayrılır;

1. Geçici fonksiyonel tabaka; -zona kompakta,
-zona spongiosa.

2. Bazal tabaka; zona spongiosanın altında myometriuma komşudur. Glandlardan ve destekleyici damarlardan oluşur. Fonksiyonel tabakadan bazal tabakaya doğru hücrelerin proliferatif aktivitesi azalır. Fonksiyonel tabaka menstruel siklus boyunca bazal histolojik değişiklikler göstermesine karşın bazal tabaka minimal değişikliğe uğramaktadır.(26)

Erken proliferatif fazda endometrium kalınlığı 2 mm'nin altındadır. Bazal tabakadaki hücrelerin mitotik aktivitesi ile siklusun 5.gününde luminal epitelyum tekrar oluşmaktadır.

Sekretuar fazın ortalarında ve sonlarına doğru endometrium 5 – 6 mm kalınlıkta ve iyi vaskülarizedir. Bu fazın karakteristiği spiral arterlerin oluşumudur. Siklusun 20 – 22. günlerinde ise (muhtemel implantasyon zamanı) pinopod denilen büyük sitoplazmik projeksiyonlar oluşur. Endometrial glandların sekretuar aktiviteleri ovulasyondan 6 gün sonra maksimuma ulaşır. Bu fazda kan damarlarının çevresindeki stromal hücreler büyür ve eozinofilik stoplazmalı hale

dönerler, bu değişikliklere pseudodesidualizasyon denir.

Menstruasyon öncesi endometrium sekretuar aktivitenin azalması ve ekstrasellüler matriksin yıkımı ile büzüşür.

Progesteron ve östrojen çekilmesinin son noktası menstruasyondur. Menstrual kanamadan 4 – 24 saat önce arteriollerin vasokonstrüksiyonu ile iskemik bir faz görülür. Sonrasında arterioller gevşer ve hipoksik reperfüzyon hasarı meydana gelerek kanama ile sonlanır.(26,27)

1.3 MENSTRUEL KANAMA MEKANİZMASINA ETKİLİ FAKTÖRLER

1. Vasküler: Menstruel kanama başlangıcına yakın, endometriumda büzüşme olur. Bu da spiral arterlerde staza ve daha sonra da vasokonstrüksiyona ve vasküler zedelenmelere neden olur. Başlangıçta bu zedelenmiş damarlardan oluşan kanamaları daha sonra doku dökülmeleri izler.

2. Lizozomlar: Menstruasyon ve öncesinde endometriumda lizozom artışı gösterilmiştir. Lizozomlar endometriumda büzüşmeye yol açar.

3. Relaksin: Premenstruel dönemde endometrial stromanın çözülmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

4. Hemostatik: Vasküler yaralanmalarda, trombositler tıkaç oluşturarak bu travmatik bölgeyi tıkar. Daha sonra da bu trombositlerin etrafında fibrin lifleri birikerek trombüs oluşumunu sağlar. Bu nedenle trombosit agregasyon bozuklukları (Von Willebrand Hastalığı), trombüs oluşumu bozuklukları (Hemofil A, afibrinojenemi) veya trombosit sayısında azalma menorajilere neden olabilir.

5. Fibrinoliz ve heparine benzer aktivite: Menstruasyon sırasındaki kan ve doku pasajı, fibrinoliz ile kolaylaşır. Normalde menstruasyon sırasında fibrinolitik aktivite artış gösterir. Ancak bu artışın aşırı olması menorajiye yol açar. Uterusta bulunan mast hücrelerindeki granüllerde heparin bulunur. Luteal faz sonlarında heparin aktivitesi artarak menstruel kanın pıhtılaşmamasına neden olur. Bu aktivite artışının fazla olması da menoraji nedeni olabilir.

6. Prostaglandinler: Endometrium ve myometriumda prostaglandin (Pg) sentezi yapılır. Steroidlerdeki azalma, progesteronun prostaglandin sentezine karşı inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve lokal prostaglandin artışı görülür. PgF_{2α} myometrial kontraksiyon ve vasokonstrüksiyona yani iskemiye yol açar.

PgE2 ise myometrial kontraksiyon ve vasodilatasyona neden olur. Trombositlerde üretilen tromboksan vasokostrüksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olur. Damar cidarında yapılan prostasiklin ise vasodilatasyon, myometrial relaksasyon ve trombosit agregasyonunu engelleyici yönde etkilidir. Normalde PgF_{2α} aşırı menstruel kanamaların oluşmasını engelleyici yönde etkilidir. PgF_{2α}'nın azalması veya PgE2 ve prostasiklin artışının disfonksiyonel kanama nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Menstruel kan prostaglandinden zengin olup, hemoliz olmuş kan, mukus, doku artıkları ve bazı mikroorganizmalar içerir ve pıhtılaşmaz. Küçük koagulumlar bulunabilir. Bozulan endometriumdan oluşabilecek aşırı kanama; vasokonstrüksiyon ve myometrial kontraksiyon ve trombositlerin lokal agregasyonu ile engellenir.(26,27)

1.4 ANORMAL UTERİN KANAMA (AUK)

Normal menstruel siklusun parametrelerini aşan kanamalar anormal olarak kabul edilir. Buna rağmen, 'normal menstruel sikluslar' varyasyonlar göstermektedir.(17) Siklus süreleri 20 yaşından 40 yaşına kadar bir miktar değişmektedir. Menarş sonrası ilk 5 – 7 yıl ile menstruel siklusların kesilmeden önceki 10 yıllık dönemlerde diğer reproduktif dönemlere göre daha fazla siklus olmaktadır.

AUK teriminin hastaların kanama düzenlerini, sürelerini, miktarlarını ve menstruel periyod ile ilişkisini belirtememesi nedeni ile alt terminolojiler ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Ancak AUK tanısında ve tedavi planında etiyolojiye yönelik yeterli ve tutarlı bir sınıflamam sisteminin olmaması nedeni ile güçlük yaşanmaktadır.(14,15) Bu eksiklikler araştırmacıların AUK hastaları homojen gruplarda sınıflamasını engellemekte ve araştırmacıların ya da çalışma gruplarının verilerini karşılaştırmada zorluk yaratmaktadır. Ayrıca bu karmaşa içinde yapılan karşılaştırmalar güvenli değerlendirmeleri ve meta analizleri engellemektedir. Bu nedenle uluslararası kabul gören bir terminoloji ve sınıflama sistemi işbirlikçi araştırmalar ve kanıta dayalı uygulamalar için gerekli olmuştur ve FIGO tarafından 2011 yılında PALM – COEIN Sınıflama Sistemi önerilmiştir. Bu yeni terminoloji ve sınıflama sisteminin genel terminoloji ve sınıflama sistemine

getirdiği değişiklikler özetle şunlardır;(16)

- AUK ağır menstrüel kanama olarak değil, anormal zamanda olan kanamalar olarak tanımlamıştır.

- Disfonksiyonel Uterin Kanama (DUK) teriminin kaldırılmasına karar verilmiştir. Koagülopati, endometrial disfonksiyon ve ovulatuvar bozukluklar eski DUK' u oluşturan parametrelerdir.(28)

- Alt üreme sistemine bağlı patolojiler sonucu olan kanamalar AUK sınıflandırma sistemi içine alınmamıştır.

- Menoraji terimi terk edilmiş ve yerine Ağır Menstrüel Kanama (AMK) teriminin kullanılmasına karar verilmiştir.

- Mevcut literatürde gebe olmayan kadınlarda akut ve kronik AUK' in tanımlaması üzerine bir görüş birliği yoktur. Bu nedenler uterin korpus' tan kaynaklanan anormal volum, düzen ve/veya zamanda olan ve en az 3 aydır devam eden kanamalar kronik AUK olarak tariflenmiştir.

- İntermenstrüel kanama (İMK), siklik, önceden öngörülebilir kanamalardır. Bazı kanamalar siklusun herhangi bir gününde başlar bazıları da siklusun hep aynı günü başlar. Bu yeni tanımın metrorajinin yerine kullanılmasına karar verilmiştir.

- Yeni klasifikasyon sistemine göre AUK nedenleri;

1. Endometrial polipler,

2. Adenomyozis,

3. Leiomyomlar,

4. Malign lezyonlar ve endometrial hiperplazi,

5. Koagülopatilere bağlı sistemik hemostaz bozuklukları,

6. Ovulatuvar disfonksiyon,

7. Endometrial hastalıklara bağlı endometrial hemostazın bozulmasına

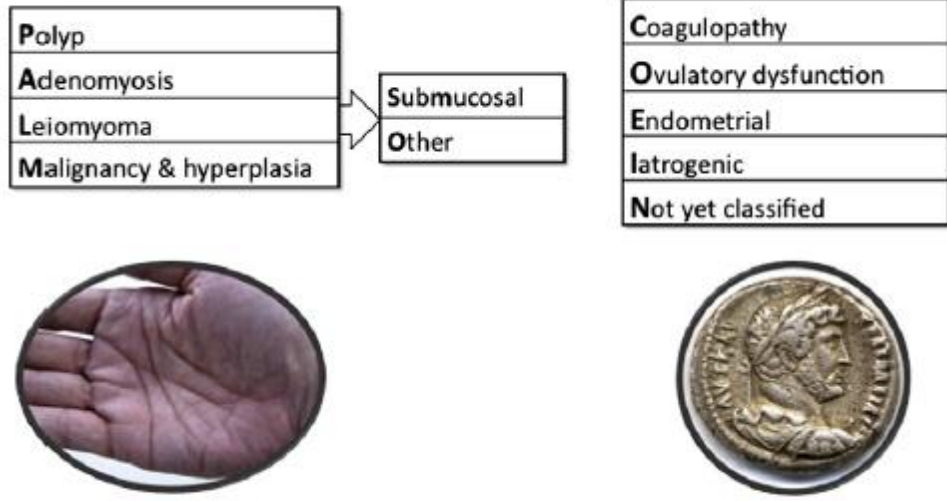
neden olan faktörler

8. İyatrojenik nedenler,

9. Henüz sınıflandırılmamış lokal veya sistemik durumlara bağlı

AUK' nın diğer nedenleri, olarak 9 grup altında sınıflandırılmıştır. (Şekil 1.1)

Şekil 1.1: FIGO PALM – COEIN Sınıflama Sistemi



- PALM: Gösterilebilir yapısal problemleri içerir ve görüntüme teknikleri ve/veya histopatoloji ile gösterilebilmiş.
- COEIN ise yapısal problemleri içermez ve görüntüleme yöntemleri ya da histopatoloji ile gösterilememiş.

AUK-P (Polip)

Endometrial poliplerler endometrial epitel proliferasyonlarıdır ve farklı miktarlarda vasküler, glandüler, fibromusküler ve konnektif doku içerirler. Sıklıkla asemptomatiktirler ancak AUK nedeni olabilirler.(29) Bu lezyonlar sıklıkla benign karakterlerdir, ancak çok küçük bir kısmında atipik ve malign değişim görülebilir.(30,31) Ana sınıflandırma sisteminde endometrial polip varlığını göstermek için ultrasonografi (USG), salin infüzyon sonografisi (SİS) ve histopatolojik yöntemler kullanılabilir. Her ne kadar poliplerin boyut ve sayısı hakkında her hangi bir ayırım yapılmamışsa da endometrium kökenli polipoid yapıların poliplerden ayrılması sınıflama için önemlidir. Bu yüzden varlıkları bilinmelidir. Polip kategorisi klinisyenlere ve araştırmacılara alt sınıflama imkânı sunmaktadır. Polipin boyutu, lokalizasyonu, sayısı, morfolojisi ve histolojisinin tanımlanması zaman içerisinde klinisyenin ve araştırmacının kendi veri sistemini oluşturmasını ve gerektiğinde meta analiz için karşılaştırma imkânı sunacaktır.

AUK–A (Adenomyozis)

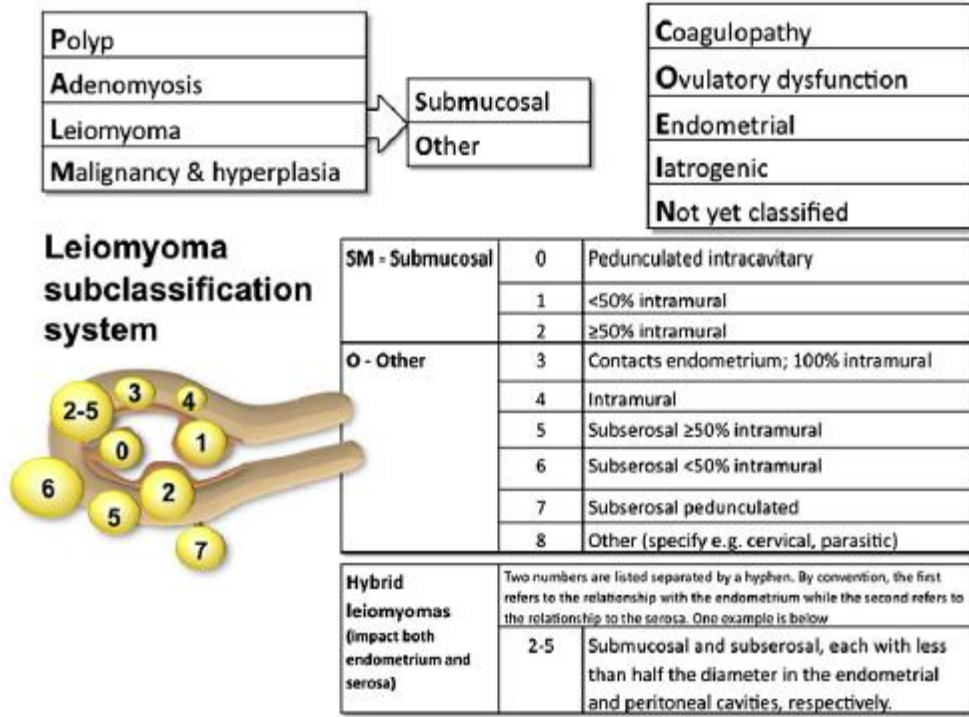
Adenomyozis ve AUK gelişimi arasındaki ilişki net anlaşılamamıştır ve bu ilişkiyi anlayabilmek için daha fazla araştırma yapmaya ihtiyaç vardır.(32) Adenomyozisin prevalansını belirlemek oldukça güçtür ancak tahminen % 5 ile 70 arasında olduğu düşünülmektedir.(33) Bu tutarsızlığın nedeni ise histopatolojik tanı kriterlerinin net olmayışıdır. Genellikle histopatolojik tanı histerektomi materyalinde endometrial yapıların endometrium – myometrium sınırını aşması ile konulur. Histopatolojik tanı kriterlerinin oldukça değişken olması ve adenomyozis tanısı için histerektomi materyaline gereksinim olması klinik sınıflama sistemini sınırlandırmaktadır.(33) Sonuç olarak, USG ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile görüntülenebilmesi durumunda sınıflama sistemi içine alınabilir.(34–36) MRG'ye ulaşmanın her zaman mümkün olmaması nedeni ile sonografik değerlendirme için minimum tanı kriterleri gerekmektedir. Sonografik olarak myometriumda heterotropik endometrial dokunun görülmesi ve myometrial hipertrofi bunlardan bazılarıdır.(37)

AUK–L (Leiomyoma)

Myometriumun benign fibromuskuler bir tümörüdür ve leiomyoma, myoma ve bazende fibroid olarak isimlendirilir. Leiomyoma en çok kullanılanıdır ve sistemde bu isim kabul görmüştür. Bu lezyonların prevalansı Kafkasyalı kadınlarda % 70, Afrikalı kadınlarda % 80 civarındadır.(38) Büyüklükleri, yerleşimleri (subendometrial, intramural, subserozal ve bunların kombinasyonları) ve sayıları bu sistemde sınıflama için önemlidir. Polip ve adenomyozis gibi çoğu lezyon asemptomatiktir ve sıklıkla AUK'ya neden olmazlar. Ancak leiomyomların farklı büyüme hızları vardır ve kendi başlarına değerlendirilmelidirler.(39) Sonuç olarak leiomyomun endometrium ve seroza ile ilişkisi, uterus içindeki lokalizasyonu (üst segment, alt segment; serviks, anterior, posterior, lateral); lezyonların büyüklüğü, lezyonların sayısı klasifikasyon sistemi için gereklidir.(40) Leiomyomları sınıflamada primer, sekonder ve tersiyer sınıflama sistemleri kullanılmış ve araştırmacılar için faydalı olmuştur. Primer sınıflama sisteminde bir ya da daha fazla myomun varlığı ve yokluğuna bakılır. Bunun için sadece sonografik inceleme yeterlidir. Sekonder sistemde, klinisyenler

myomun endometrial kavite ile ilişkisine bakarlar ve submukozal (SM) ve diğerleri (O) olarak sınıflandırılır. Çünkü submukoz myomların AUK ile daha yakından ilgili olduğu ve AUK'ya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tersiyer sınıflama sistemi ise submukozal ya da subendometrial leiomyomları sınıflamak için Wamsteker ve ark. tarafından oluşturulmuş ve ardından European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) tarafından uyarlanarak kabul görmüştür.(40) (Şekil 1.2) Bu sistem tüm dünyada 15 yıldan daha fazla süredir kullanılmaktadır ve bu sistemin PALM – COEIN Sınıflama Sistemi'nin oluşturulmasında önemli olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak PALM – COEIN Sınıflama Sistemi intramural ve subserozal leiomyomları içermektedir. Ek olarak uterustan kanlanmasını kaybeden parazitik myomlar gibi diğer lezyonlarda başka bir sınıf altında toplanmıştır. Eğer bir myom hem endometrium hem de serozayı iter ve şeklini bozarsa hem subendometrial hem de subserozal sınıfta kaydedilir '-' işareti ile ayrılarak belirtilir. Bu da tersiyer klasifikasyon sisteminin araştırmacılar için daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Uterus boyutu (gestasyonel hafta büyüklüğü) ve uzunluk ölçümleri, myomların sayı ve lokalizasyonlarını (örn; fundal, servikal) eklemek düşünülmüş ancak henüz uygulanmamıştır. Klinisyenler ve araştırmacılar bazı verileri seçmekte ve kayıt sistemlerine almakta özgürdür. Örneğin, araştırmacılar tek bir myomu kategorize etmeyi tercih edebilir veya her bir myomun yerleşimini, boyutunu, uzunluğunu ve hacmini ayrı ayrı kaydedebilir.

Şekil 1.2: ESHRE tarafından kabul edilen uterin leiomyomaların subklasifikasyon sistemi



AUK–M (Malignensi ve Hiperplazi)

Sık görülmemesine rağmen, atipik hiperplazi ve malignensi reproduktif çağıdaki kadınlarda AUK sebebi olabilir ya da ona eşlik edebilir. İnceleme esnasında premalign hiperplazi ya da neoplazi ile karşılaşıldığında AUK–M sınıfı içinde değerlendirilir. Mevcut sınıflama sisteminde ise malign ve premalign lezyonlara yeni bir sınıflama sistemi getirmemektedir ve alt sınıflama , mevcut Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ya da FIGO sisteminlerinden uygun olanına göre yapılır.(41,42)

AUK–C (Koagülopati)

AUK–C hemostaz ile ilgili sistemik bozuklukları kapsar. Hemostaz bozukluklarının AUK'ya neden olabilecekleri veya AUK'ların şiddetini arttırabilecekleri düşünülmektedir. Güncel bir çalışmada ağır menstruel kanaması olan olgularda sistemik hemostaz bozuklukları gösterebilmiş ve AUK'ı

arttırabilecekleri belirtilmiştir.(43) Diğer bir güncel çalışmada ise AMK'lı kadınların % 13 kadarında biyokimyasal olarak tespit edilebilir sistemik hemostaz bozuklukları gösterilmiş ve en sık Von Willebrans Hastalığı saptanmıştır.(44) Bu nedenle AMK'sı olan hastalarda anamnezde kanama diatezi mutlaka sorgulanmalı ve kanama profili istenmelidir. Hekim lüzumu halinde de ileri değerlendirme için ilgili bölümlerden yardım almalıdır.

Bazı reproduktif çağıdaki kadınlarda oral antikoagülan kullanmak hayata devam edebilmek için gereklidir. Ancak bu ilaçlar AUK'a ve sıklıkla da AMK'ya neden olabilmektedir. Mekanizma açık görünmektedir, çünkü bu moleküller lümen içi pıhtılaşmayı azaltmaktadır. Bu grup hastaların iatrojenik anormal uterin kanamalı hastalar grubunda sınıflandırılması düşünülmüşse de problemleri sistemiktir ve aynı ailesel kanama bozuklukları olan kadınlar gibi değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Bu nedenle bu ilaçlara bağlı kanaması olan kadınlar AUK–C kategorisi içinde değerlendirilmelidir.

AUK–O (Ovulatuvar Disfonksiyon)

Ovulatuvar disfonksiyon AUK nedenlerinden biridir. Ovulasyon bozuklukları amenoreden, oldukça az miktarda ve sıklıkta kanamaya; bazen de cerrahi ve medikal tedavi gerektirebilecek kadar fazla kanamaya neden olabilir.(43) Anovulasyon terk edilen terimle DUK'un en sık nedenidir. Bu bozuklukların nedeni ise mensin 22 – 35. günleri arasında corpus luteum tarafından siklik progesteron üretilmemesidir. Bu 'luteal faz defekti' olarak tanımlanmıştır.(41,42) Çoğu ovulatuvar bozuklukların nedeni bilinemez ancak altta yatan endokrinopatileri işaret edebilir (örn; polikistik over sendromu, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, stres, obezite, anoreksia, kilo kaybı, aşırı egzersiz vb). Bazı olgularda sebep iatrojenik olabilir. Gonodal steroidler, fenitoin ve dopamin metabolizmasını etkileyen trisiklik antidepressanlar gibi ilaçlar ovulatuvar disfonksiyona neden olabilirler. Bunun yanında açıklanamayan ovulatuvar bozuklukluklar fizyolojik olabilir ve en çok adölesan yaş grubunda ve premenapozal kadınlarda görülürler.

AUK–E (Endometrial)

AUK'de gösterilebilir bir neden bulunamazsa sebep sıklıkla endometriumun primer bozukluklarıdır. Güncel güvenilir bulgularla da AMK'lı olgularda lokal vazokonstriktörler olan endotelin-1 ve Pg F2_a'nın azaldığını; endometrial pıhtılaşmayı hızla yıkan lokal plazminojen aktivatörlerinin arttığını; vazodilatasyonu neden olan lokal Pg E2 ve prostosiklinin arttığını göstermiştir.(45-47) Yani tanı AMK ise de, primer bozukluk sıklıkla endometrial hemostazı sağlayan lokal faktörlerdedir. Bunun yanı sıra endometrial yenilenmeyi sağlayan lokal inflamatuvar yanıt ve vaskülogenez bozulursa sonuç AMK'dan ziyade İMK ve uzamış menstruel kanama olacaktır.

Endometrial infeksiyonların ise AUK'daki rolleri henüz net anlaşılamamıştır. Kronik endometritli kadınların retrospektif olarak değerlendirdiği bir çalışmada histopatolojik tanı ile AUK arasında bir bağlantı bulunamamıştır.(48) Ancak normalde endometriumda olmaması gereken bazı inflamatuvar hücrelerin de neden orada buldukları açıklanamamıştır.(49) Başka bir çalışmada ise Klamidya Trochomatis'e bağlı subklinik infeksiyon ile AUK arasında bir ilişki olabileceği savunulmuştur.(50)

Sonuç olarak son 20 yılda bazı kanıtlar elde edilse de daha pek çok lokal faktör henüz klinik olarak çalışılmamış ve gösterilememiştir. Bu nedenle diğer patolojilerin ekarte edildiği ve ovulatuvar olduğu düşünülen üreme çağındaki kadınlar AUK–E sınıfı içinde değerlendirilmelidir.

AUK–I (İatrojenik)

Medikal tedaviler ve intrauterin araçlar endometriumu doğrudan etkileyerek, lokal pıhtılaşma kaskadını bozarak veya normal ovulasyon mekanizmasının sistemik kontrolünü bozarak AUK neden olabilirler. Bu tür AUK'a en sık gonodal steroidlerle tedaviler esnasında karşılaşılır. En sık görülen formu da tedavi esnasında oluşan hormonal dalgalanma ve buna bağlı intermenstrual kanamadır. Bu kanamalar patolojik değildir ve çoğu zaman müdahale gerektirmez. Hastanın durum hakkında bilgilendirilmesi yeterli olur. Tek ajan ya da kombine gonodal steroidleri içeren ilaçlar doğrudan endometriumu

etki edebildikleri gibi hipotalamus – hipofiz – over aksını da etkileyerek AUK'a neden olabilirler. Bu etki sonucu endometriumun düzenli proliferasyon ve sekresyon fazları sekteye uğrar. Bunun sonucunda amenoreden, hafif intermenstruel kanamalara ve bazen de AMK'e kadar ilerleyebilen anormal uteri kanamalar meydana gelir. Diğer taraftan gonadal steroidlerin (hap, vajinal halka veya transdermal yapışkanlar) alınmaması, geciktirilmesi veya unutulması durumunda da sirkülasyondaki gonadal hormonların düzeyi düşer, FSH hormonu üzerindeki supresyon kalkar, folliküller gelişmeye başlar ve endojen östrojen üretimi artar. Sonuç olarak endometriumun düzensiz östrojene maruz kalması ile de İMK meydana gelir. 7 çalışmanın sonuçlarının toplandığı bir derlemede hormonal tedavi esnasında intermenstruel kanama meydana gelen kadınların % 35'inde büyük folliküller izlenmiştir.(51)

Gonadal steroid içeren ilaçlar dışındaki ilaçlarda AUK'a neden olabilir. Örnek olarak bazı antikonvülzanlar (örn; fenitoin) ve antibiyotiker (örn; rifampin ve griseofulvin) hepatik metabolizmayı arttırarak sirkülasyondaki östrojen ve progesteron düzeylerinde düşüşe neden olurlar.(52) Sonuçta İMK'lar ve AMK'a kadar geniş yelpazede AUK'lar oluşur. Trisiklik antidepresanlar (örn; amitriptilin ve nortriptilin) ve fenotiazinler ise serotonin üzerinden etki gösterirler ve dopamin metabolizmasını bozarlar. Azalan dopamin nedeni ile prolaktin üzerindeki negatif feed -back etki ortadan kalkar, hipotalamus – hipofiz – over aksı etkilenir anovulatuvar sikluslar meydana gelir. Sonuçta amenore veya anormal uterin kanamalar oluşur.

Sigara içenlerde de hepatik metabolizmanın artması kontraseptif hormonların serum düzeylerini düşürür. Bu da sigara içen ve oral kontraseptif (OKS) kullanan kadınlarda neden daha fazla İMK olduğunu açıklar.(53)

Pek çok LNG-RİS kullanan kadın aracın yerleştirilmesinden sonraki üç ay boyunca vajinal lekelenme veya kanama tarifler.(54,55) İngiltere'de yapılan bir çalışmada LNG-RİS kullanan kadınların % 10'u kanama şikâyetleri nedeni ile birinci yılın sonunda kullanımlarını sonlandırmıştır.(55) 5 yılın sonunda da hastaların % 16,7'si kanama şikâyetleri ile tedavilerini sonlandırmışlardır.(48) Bir Brezilya çalışmasında ise LNG-RİS kullanan hastaların % 25 kadarı ilk 6 ay

boyunca vajinal lekelenmeden şikâyetçi olmuş ve bu nedenle tedavilerine bu süre içinde sonlandırmışlardır.(56)

AUB–N (Henüz Sınıflandırılmamış)

Bazı uterin nedenler tek başlarına AUK'ya neden olabilir ya da kanamayı artıcı etki yapabilirler. Ancak bu nedenlerin (örn: kronik endometrit, arterio – venöz malformasyonlar ve myomatral hipertrofi gibi) az görülmesi ve yeterince irdelenmemesi nedeni ile bu grupta sınıflanması uygun görülmüştür. Bunun yanında henüz tespit edilemeyen ancak gelecekte biyokimyasal ve moleküler biyoloji ile öğrenilebilecek diğer nedenlerde bu kategori içine alınmıştır. Ancak mekanizmalarını öğrenildikçe diğer uygun kategorilere yerleştirilecektir.

1.5 TERMİNOLOJİ

Polimenore; düzenli aralıklar ile 21 günden sık olan kanamalardır. Genellikle immatür overin gonadotropinlere karşı hipersensitivitesi nedeniyle foliküler faz kısalmıştır.

Oligomenore; 35 günden uzun süren sikluslardır. Relatif FSH eksikliğine bağlı olarak folikül gelişimi gecikir ve foliküler faz uzar.

Hipermenore; düzenli aralıklarla olan ancak kanama miktarının 80 ml'den fazla olduğu kanamalardır.

Hipomenore; düzenli aralarla olan normal süreli menstruel sikluslarda kanamanın 30 ml.'den az olmasıdır.

Kanamama süresinde uzama ya da kısalma;

Ağır Menstruel Kanama (AMK); düzenli aralarla olan ancak kanama miktarının ve süresinin artmış olduğu kanamalardır. Eski terimle 'menoraji'nin karşılığıdır.

İntermenstruel Kanama (İMK); Siklik, önceden öngörülebilir kanamalardır. Bazı kanamalar siklusun herhangi bir gününde başlar bazıları da siklusun hep aynı günü başlar. Eski terimle 'metrorajinin' yerine kullanılmasına karar verilmiştir.

Amenore; 3 aydan fazla veya üst üste 3 siklus menstruasyon olmamasıdır.
Postmenapozal kanama; son menstruasyondan 12 ay sonra görülen kanamalardır.

1.6 TANI YÖNTEMLERİ

Kanama bozukluğu şikâyetiyle gelen bir hastadan öncelikle iyi bir anamnez alınmalıdır. Hastanın yaşı, menarş yaşı, paritesi, medeni durumu, cinsel yaşam öyküsü, önceden geçirilmiş jinekolojik hastalık öyküsü, sistemik hastalık bulguları ve adet kanamaları detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Gerekirse hastadan adet günlüğü tutması istenmelidir. Kanama miktarı, süresi, hastanın cinsel aktif olup olmadığı, doğum kontrol hapı veya başka bir ilaç kullanıp kullanmadığı (steroid, digital, antikoagülanlar, fenitoin, otonomik ilaçlar...), daha önceki cerrahi müdahalelerde fazla kanaması olup olmadığı, eşlik eden tüylenme şikâyetinin olup olmadığı, kilosu ve yakın zamanda olan kilo değişikliği olup olmadığı, ayrıca ateş, akıntı ve pelvik ağrı gibi şikâyetleri de detaylı şekilde sorgulanmalıdır.

Daha sonra hastaların genel fizik muayenesi ve pelvik muayenesi yapılmalıdır. Ekimoz, ateş, büyük bir tiroid bezi varlığı, hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, kliteromegali, erkek tipi saç dökülmesi) araştırılmalıdır. Akantosis nigrikans, sıklıkla insülin direnci olan obez anovulatuvar kadınlarda görülür. Galaktore (bilateral meme başından süt akıntısı) hiperprolaktinemili kadınlarda görülür. Virgin olmayan tüm hastalara spekulum muayenesi ve bimanuel muayene ile değerlendirilmelidir. Pelvik muayene ile; genital travma, servikal polip, uterin patolojiler, adneksial kitleler ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar tanısı konulabilir. Gerekirse servikal pap smear alınır.(26,27)

Ultrasonografi, jinekolojide en sık kullanılan noninvaziv tanı aracıdır. USG ile mevcut gebelik ve gebelik komplikasyonları (örn; abortus, mol hidatiform), myoma uteri, endometrial polipler ve sineşiler, adneksial kitleler gibi pek çok hastalığa kolaylıkla tanı konulabilir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve MRG ise gerekli durumlarda ileri değerlendirme için kullanılabilir.(26,27)

Gebelik dışlandıktan sonra 35 yaş üstü tüm AUK'lı kadınlar endometrial malign ve premalign lezyonlar açısından endometrial biyopsi ile değerlendirilmelidir.(57) Ayrıca yaştan bağımsız olarak endometrial hiperplazi

öyküsü olan, tamoksifen kullanan, östrojen tedavisi alan, kronik anovulatuvar ve obez hastalar ile ailesinde over, meme, kolon ya da endometrial kanser öyküsü olan hastalar da endometrial biopsi ile mutlaka değerlendirilmelidir.(26,58) Bu kadınlarda kanama atipik endometrial hiperplazilerin ve malignitenin ilk bulgusu olabilir. Endometrial biyopsi poliklinikte pipelle kanülleriyle kolaylıkla yapılabilir. Pipelle ile endometrial örenkleme, klasik Dilatasyon&Küretaj (D&C) yöntemlerine yakın tanısal başarı sağlaması nedeni ve hastalar için daha az acılı ve tolere edilebilir bir yöntem olması nedeni ile tercih edilir.(59) Ancak patoloji sonucu klinik ile uyumlu değilse veya hastanın şikâyetleri devam ederse SİS ve/veya histereskopi (H/S) ile ileri görüntüme yapıp full endometrial küretaj yapılmalıdır.(26) İdeal olanı; endometrial biyopsinin ovulatuvar durumu belirlemek amacı ile mensin 18. ve sonrasındaki günlerinde yapılmasıdır. Endometrial biyopsi sonucunun sekretuar endometrium olarak gelmesi ovulasyonun olduğunu gösterir. Ancak beklenen adetten önceki 14 günlük periyoda alınan biyopsi sonucunun proliferatif endometrium olarak gelmesi anovulasyonu gösterir. Kadınların ovulatuvar durumlarının bilinmesi hastalara doğru tanı konulmasına yardımcı olabilir.

Son zamanlarda yaygınlaşan SİS’de endometrium, kaviteye steril salin infüzyon yapılarak eş zamanlı ultrasonografik inceleme ile anestezi gerekmeden ve kolaylıkla poliklinik şartlarında incelenebilir. Özellikle postmenapozal kadınlarda ve USG’de endometrial kavitede düzensizlik saptanan hastalarda kullanışlıdır. Bu yöntemle, adhezyonlar, intrakaviter polipler, submüköz leiomyomlar, fokal asimetrik endometrial kalınlıklar, iyonizan radyasyon ve kontrast madde kullanılmadan saptanmaktadır. Transvaginal USG ile görülemeyen polipler SİS ile görülebilir. Ayrıca histeroskopi yapılacak olguların seçiminde de işe yarar.

H/S, endoskopik kamera yardımıyla uterin kavite ve tubaların incelenebildiği minimal invaziv bir tanı yöntemidir. Ofis ve ameliyathane koşullarında yapılabilir. Eş zamanlı olarak biyopsi almak veya polip, submüköz myom gibi lezyonları ekstripe etmek, adhezyonları açmak mümkündür. Şüpheli alanlardan biyopsi alınarak biyopsinin tanı değeri artırılır. Ayrıca uterin septum gibi yapısal uterin anomalileri de teşhis edilebilir.(26)







Bunların yanı sıra tüm hastalardan; tam kan sayımı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kanama zamanı, gebelik testi ve gerekli ise aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT) ve hormon profili istenmelidir.(26)

1.7 PİCTORİAL BLOOD ASSESSMENT CHART (GÖRSEL MENSTRUEL KANAMA DEĞERLENDİRME KARTLARI) İLE MENSTRUEL KANAMA TAYİNİ

Menstruel kanama miktarını objektif olarak tayin etmek zordur. Alkalin Hematin Metodu ile pedlerin absorbe ettiği kan , alkalin solüsyonda çözdürülerek fotometrik yöntemle ölçülebilir. Ancak pratik olmadığından kullanılmamaktadır. Bu nedenle Higham ve ark.'ı 1990 yılında yayınladıkları makalede menstruel kanama miktarını resimli kartlarla tayin etmeyi önermişlerdir.(60) Laboratuar testleri gerektirmeyen bu yarı-objektif tanı testinde hastalara resimli kanama günlükleri verilir ve günlük kullandıkları ped, tamponlar ile düşen pıhtıları görsel sisteme uygun şekilde işaretlemeleri istenir.(Şekil 1.3)

Menstrual kanama süresi bitiminde kullanılan toplam ped ve tampon sayıları ile düşen pıhtılar görsel skorlama sistemine uygun katsayılarla çarpıldıktan sonra toplanır.(Şekil 1.4) Toplam değer 100 ve üzerinde olması durumunda kadında ağır menstruel kanama olduğunu gösterir. Bu yöntemin AMK için sensitivitesi % 83 ve spesifitesi % 89 olarak bulunmuştur.(2)

Şekil 1.4: Görsel Menstruel Kanama Değerlendirme Kartı için kullanılan skorlama sistemi

Şekil	Kirlenme Derecesi	Skor
	Az kirlenmiş ped	1
	Orta kirlenmiş ped	5
	Tam kirlenmiş ped	20
	Az kirlenmiş tampon	1
	Orta kirlenmiş tampon	5
	Tam kirlenmiş tampon	10
Pıhtı	fındık büyüklüğü	1
	ceviz büyüklüğü	5

1.8 ANORMAL UTERİN KANAMALARDA TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Anormal uterin kanamaların tedavisinde medikal ve cerrahi yaklaşımlar mevcuttur. Tedavi hastanın yaşına, fertilitasını koruma isteğine ve eşlik eden hastalıklara ve var ise neden olan patolojiye uygun şekilde planlanmalıdır. Ayrıca tedavinin etkili olması beklenmelidir ve yan etkisi az olmalıdır. Uzun protokollü tedavileri planlarken de hastanın tedaviye uyum yeteneği göz ardı edilmemelidir. Anormal uterin kanamaların tedavisinde kullanılan medikal ve cerrahi tedaviler şunlardır;(61)

1. Medikal Yöntemler;

- Nonsteroid antiienflamatuarlar (NSAI),
- Antifibrinolitikler (Traneksamik asit),
- Etamsilat,
- Kombine oral kontraseptifler,
- Danazol,
- Gestrinone,
- GnRH analogları
- Progestogenler (Oral ve enjektabl formlar ile progesteron içeren rahim içi araçlar),

2. Cerrahi Yöntemler;

- Dilatasyon ve küretaj (D&C),
- Endometrial ablasyon ve rezeksiyon (laser, termal balon, mikrodalga, transservikal rezeksiyon (TCRE), kriyoterapi),
- Histerektomi (vaginal, abdominal, laparoskopik).

Nonsteroid antiienflamatuar ilaçlar (NSAI)

Prostaglandinlerin menstruel kanama mekanizmasındaki etkilerinin anlaşılmasıyla birlikte prostaglandin sentez inhibitörleri olan NSAI'lar menoraji tedavisinde 20 yıldır kullanılmaktadır. Menstruel kanamada, endometriumdan lokal olarak salgılanan prostaglandinler (PgE2, PgF2_α), platelet aktive eden faktör, endotelinler gibi pekçok sitokinler etkilidir. Sitokinler endometrial onarım ve anjiogenesisinde de rol oynarlar. Bu sitokinlerin oranlarının değişimi menstruel kanama miktarını değiştirir. Menorajisi olan kadınlarda endometriumda fibrinolitik aktivitenin ve plasminojen aktivatörlerin arttığı, platelet aktivatör faktör ve vazokonstriksiyon yapan endotelinlerin ise azaldığı görülmüştür.

NSAI'lar endometriumda prostaglandin sentezini azaltarak kanamayı azaltır. Ayrıca analjezik özellikleri nedeniyle dismenore ve premenstruel semptomlarda da tedavi edici olduğundan hastalar için iyi bir seçenek olmuştur.(62)

En sık kullanılanlar; mefenamik asit, naproksen, ibuprofen, flurbiprofen,

meklofenamik asit, diklofenak, indometazin ve aspirindir. NSAID'lar ile yapılan pek çok çalışmada menstruel kanamayı % 20–50 oranında azalttıkları gösterilmiştir. AUK'nın yanı sıra, adenomyozis, bakırlı rahim içi araç kullananlar ve koagülopatiyeye bağlı kanaması olanlarda da kanamayı azalttığı görülmüştür. Dismenore ve premenstruel şikâyetleri de azalttığından hasta memnuniyeti yüksektir.(63) Yan etkileri ise preparatın tipi ve dozuna bağlı olarak; abdominal rahatsızlık, bulantı, daire, gastrointestinal kanama, ülser, başağrısı, döküntü, alerjik reaksiyonlar, nadiren hemolitik anemi ve trombositopenidir. Mefenamik asit gastrointestinal yan etkileri en az olandır. Yan etki görülme sıklığı % 10–59 arasındadır.(4)

Antifibrinolitikler (Traneksamik asit)

Bir fibrinolizis inhibitörüdür. 10 yıl önce İngiltere'de hemoraji tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmıştır. Ağır menstruel kanaması olan kadınların endometriumunda plasminojen aktivatörlerinin arttığına gösterilmesiyle fibrinolizis inhibitörleri kullanıma girmiştir. Traneksamik asit plasmin ve plasminojenin fibrine afinite gösteren bölgesi olan lizin bağlayıcı bölgeye sıkıca bağlanır ve plazmin ve plazminojenin fibrin molekülüne yaklaşmasını önleyerek fibrinin plazmin tarafından parçalanmasını inhibe eder. Oral, intramüsküler veya intravenöz olarak kullanılabilir. Etkin dozu erişkinlerde 1,5 gr/gün (3 gün) veya 1gr/gün (4 gün) adet esnasında şeklindedir. Etkisi doza bağımlıdır. 2 gr/gün'ün altındaki dozlar güvenlidir. Çeşitli çalışmalarda % 47–54 oranında menstruel kanamayı azalttığı görülmüştür.(6) Bakırlı RİA kullanımına bağlı kanamalarda da etkilidir. Yalnız menstruel kanama sırasında alınması önemli bir avantajdır.(62)

Tromboza eğilim yarattığından tromboembolik hastalığı olanlar ve ailede arteriyel hastalık öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.

Doza bağımlı yan etkileri; bulantı, kusma, hipotansiyon, intrakranial tromboz ve santral venöz retinopatidir.

Dünyada yaygın görüş; kontrasepsiyon ve hormon tedavisi istemeyen kadınlarda NSAID ve traneksamik asitin birincil tedavi seçeneği olabileceğidir.(4)

Etamsilat

Platelet fonksiyonlarını düzelterek ve prostaglandin sentezini NSAI'dan farklı bir yolla azaltarak kapiller kanamayı durdurur. Etkin dozu 5 gün boyunca 500 mg/gün şeklindedir.(62) Menoraji tedavisindeki etkinliği farklı çalışmalarda oldukça değişken olmakla beraber % 19–50 arasındadır. Diğer tedavi yöntemleriyle kıyaslanan çalışmalarda diğerlerine bir üstünlüğü olmadığı ve etkinliğinin değişken olduğu görülmüştür ve bu nedenle kullanımı nadirdir.(4)

Kombine oral kontraseptifler

Menoraji tedavisinde kullanımı sık değildir. Kontrasepsiyon için kullanan kadınlarda kanamayı azalttığına görülmesi üzerine anormal uterin kanama tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.(62) Siklik alındığında ovulasyonu inhibe eder. Eksojen hormonların etkisinde kalan endometrium ovulasyon olmayınca daha az proliferer olur ve böylece adet kanaması azalır. Ayrıca uterusu büyümüş veya myomu olanlarda ve rahim içi araç kullananlarda da kanamayı azaltır.(4)

Menstruel kanamayı ortalama % 45–85 oranında azaltır.(62) Ayrıca dismenore ve premenstruel semptomları da geriletir, bu nedenle hasta memnuniyeti de yüksektir. Menorajisi olan ve kontrasepsiyon da isteyen hastalarda birinci seçenek olabilir. Ancak sigara içen 35 yaşından büyük kadınlar ile diabetes mellitusu, tromboembolik hastalığı veya ailede arteriel hastalığı olanlar, migreni olanlar ve obez hastalarda kullanımı uygun değildir.(62)

Yan etkileri; kusma, baş ağrısı, göğüslerde hassasiyet, lekelenme, kilo artışı, ödem, libido azalması, depresyon, deri reaksiyonları, kontakt lens kullananlarda rahatsızlık, fotosensitivite ve kloasma'dır. Daha ciddi olanlar ise; tromboz, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hatta hepatik tümör olabilir. Yan etki sıklığı % 30–40'dır.(62)

Danazol

17 α etinil testosteronun isoksazol derivativesidir. Antiöstrojenik ve antiprogestogenik aktivitesi vardır. Siklus ortası FSH ve LH yükselmesini inhibe ederek ovulasyonu engeller. Ayrıca corpus luteumda steroidogenezi inhibe ederek hipoöstrojenik ve relatif androjenik bir ortam oluşturur ve endometrial

proliferasyonu inhibe eder. Pek çok çalışmayla; Danazol'un 50-400 mg/gün arasında değişen dozlarının menstruel kanamayı % 21-99 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Kanamada azalma doza bağımlıdır ve tedaviden sonraki 2 ve 3. sikluslarda daha belirgindir. Yan etki ve etkinliğe açısından en uygun doz 200 mg/gün'dür. Düşük dozlarda irregüler kanama, yüksek dozlarda ise ciddi yan etki ve amenore oluşur. Ancak yan etki insidansı yüksektir. Yan etkiler hipoöstrojenemi ve hiperandrojenemiye bağlı; kas krampları, kilo artışı, sıvı retansiyonu, yorgunluk, göğüslerde küçülme, akne, ciltte yağlanma, kıllanma artışı, atrofik vajinit, sıcak basması, libido kaybı, emosyonel labilite, ses kalınlaşması, hirsutismus, kolesterol artışı, insülin resistansı ve yüksek dozlarda klitoral hipertrofidir. Bu ciddi yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanıma uygun değildir. Ancak tedaviye yanıt alınamayan az sayıda vakada kısa süre için kullanılabilir.(62)

Gestrinone

Sentetik 19 nortestosteron derivativesidir. Anormal uterin kanamadaki etkisi Danazol'le aynıdır. Gonadotropin sekresyonunun baskılayarak ovulasyonu inhibe eder. Amenore ve endometrial atrofi oluşturur. Endometriozis'te de kullanılmaktadır. İngiltere'de yalnız bunun için lisans almıştır. Menstruel kanamayı yaklaşık üçte iki oranında azaltır. Etkin doz; haftada 2 defa 2,5 mg (5 siklus) şeklindedir. Yan etkileri; akne, sıvı retansiyonu, hirsutismus, ses kalınlaşması, libido azalması ve göğüslerde küçülmedir.Kullanımı kısıtlıdır . (62)

GnRH analogları

Hipofizdeki GnRH reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanır ve GnRH salgılayan hücrelerde desensitizasyon oluşturur. Böylece gonadotropin salınımı ve ovulasyon baskılanır. Amenore ve endometrial atrofi oluşur. Menstruel kanamayı % 90'dan fazla azaltır.(62)

Yan etkileri; hipoöstrojenemiye bağlı vajinal kuruluk, dispareni, libido azalması ve kemik dansitesinde azalmadır (6 ay kullanım sonunda % 5). Bu yan etkiler ilaçla birlikte östrojen, progesteron veya tibolon verilerek azaltılabilir.

GnRH analogları da yüksek ve ciddi yan etkileri ve pahalı olmaları nedeniyle menoraji tedavisinde birinci seçenek değildir.(62)

Progestagenler

Siklik progestogenler son 30 yıldır anormal uterin kanama tedavisinde en popüler seçenektir. İlk ve en sık kullanılanı ise norethisterondur. İki tedavi protokolü vardır; kısa ve uzun. Kısa süreli kullanımda siklusun 16–25. günleri arası 5–10 mg norethisterone günde 3 defa şeklinde, uzun süreli kullanımda ise siklusun 5–25. günleri arası 5–10 mg. günde 3 defa şeklindedir. Çeşitli çalışmalarda % 36–50 oranında menstruel kanamayı azalttığı gösterilmiştir.(64) Progestagenlerin etki mekanizması; endometriumda östrojen ve progesteronu down regüle ederek endometrial parakrin mekanizmayı inhibe etmesidir. Tedaviye başlanan ilk siklusta etkisi az iken 2. ve 3. sikluslarda belirgindir. Çalışmalarda bazı hastalarda beklenenin aksine kanamayı artırdığı görülmüş ve bu hastaların ovulatuvar siklusları olan AUK'lı kadınlar olduğu fark edilmiştir. Yani progestagenler bazı ovulatuvar sikluslu AUK'da kanamayı artırır.(64)

Yan etkileri; premenstruel sendrom benzeri durum; şişkinlik, ödem, göğüslerde hassasiyet, kilo artışı, bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk, depresif ruh hali, akne, hirsutismus, kolesterolde yükselme ve nadiren anaflaksidir. Uzun dönem kullanımda irregüler kanama ve lekelenme yaptığı görülmüştür. Yan etki görülme sıklığı mefenamik asit ve traneksamik asit ile aynıdır.(% 20–40)

Oral progesteronlar popüler olarak kullanılmalarına rağmen etkinlikleri beklenenden düşüktür. Sistemik dolaşıma geçtiklerinden yan etkileri nispeten yüksektir ve ovulatuvar sikluslarda kanamayı artırır. Uzun süreli kullanımlarda her gün ilaç alınması gerekliliği hasta uyumunu oldukça azaltır.

Uzun etkili progestagenler; en sık kullanılanı depo-medroksiprogesteron asetat'dır (DMPA). 3 aylık doz 150 mg'dır. Diğerleri; Norplant (levonorgestrel salgılayan implant) ve İmplanon'dur (etonorgestrel salgılayan implant). Depo progesteronlar özellikle ilk aylarda irregüler kanama ve lekelenme yaparlar. Kullanım devam ederse hastaların çoğunda amenore gelişir.

Yan etkileri nedeniyle hastaların % 20–50'si 1. yıl sonunda ilacı bırakır. Bu yan etkiler; irregüler kanama, kilo artışı, göğüslerde hassasiyet, libido

azalması, vaginal kuruluk ve depresif ruh halidir. Ayrıca 5 yıl içinde kemik dansitesinde azalma yaptığı ve lipid profilini olumsuz yönde etkilediği de görülmüştür.(4)

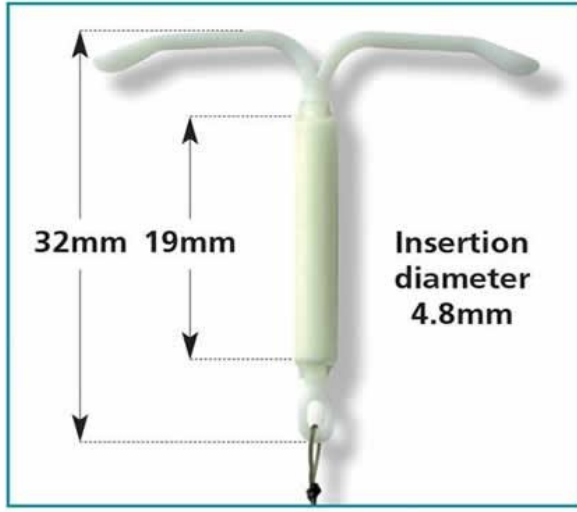
Progesteron içeren rahim içi araçlar; endometriumda lokal progesteron salgılayarak atrofi oluştururlar. İlk kullanılan lokal progesteron salgılayan rahim içi araç günde 65 µg. progesteron salgılayan ve toplam 38 mg. progesteron içeren Progestasert®'tir. Progestasert, 1976'da ABD İlaç ve Gıda Dairesi'nin (FDA) onayını almış ve kullanılmaya başlanmıştır. Kontrasepsiyon süresi 1 yıldır. Ancak yüksek ektopik gebelik riski nedeniyle 2001 yılında kullanımı durdurulmuştur.

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem (Mirena®), Bayer Schering Pharma, Berlin, Almanya) 1990'da ilk üretildiği ülke Finlandiya'dır ve 2000'de ABD'de FDA onayını almıştır. Halen 100'ün üzerinde ülkede ruhsatlanmış ve 10 milyondan fazla kadın tarafından kullanılmaktadır.(13)

1.9 LENONORGESTREL SALGILAYAN RAHİM İÇİ SİSTEM (MIRENA®)

Mirena®, T şekilli, 32 mm. Boyunda plastik bir araçtır (Şekil 1.5). Vertikal kolunda kontrollü hormon salınımı sağlayan baryum sülfat içeren bir membran ve içinde polidimetilsiloksane ile karışık toplam 52 mg. levonorgestrel içeren steroid rezervuar bulunur. Vertikal koldan 24 saatte 20 µg levonorgestrel uterus içine salınır. Salınım hızı 5 yılda yavaşça 15 µg ve 7 yılda 12 µg'a düşer. Gövdesi baryum sülfat içerdiğinden radyopak görünür ancak yine de USG'de görmek zordur.

Şekil 1.5: Mirena® (Bayer Schering Pharma, Berlin, Almanya)



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

Polidimetilsiloksane in vitro lokal ya da sistemik toksisitesi olmadığı gösterilmiş biyolojik uyumlu bir materyaldir. Benzer materyal protezlerde ve kontraseptif implantlarda (örn. norplant) kullanılmaktadır. Mirena®'nın önerilen kullanım süresi 5 yıldır.(65) Mirena® son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biridir. Başlangıçta sadece kotrasepsiyon için önerilmişken çeşitli klinik durumlarda geniş ve başarılı kullanım alanı bulmuştur.

LNG-RİS güvenli, etkili, uzun süreli bir kontraseptif araçtır. Ayrıca anormal uterin kanamalı kadınlarda menstruel kan kaybını azaltır. Adenomyosis ve endometriosis gibi benign jinekolojik hastalıkların tedavisinde, hormon replasman tedavisi ile tamoksifen ile adjuvan tedavi esnasında endometriumun korunmasında, kanser ve endometrial hiperplazilerin tedavisinde ve kombine hormon replasman tedavisinde progestin kompanenti olarak kullanılır.(13)

Kontraseptif amaçlı kullanılan birçok hormonal yöntemin etki yolu ovulasyon inhibisyonudur. Preparatlardaki aktif maddeler, steroidler veya diğer hormonlar organizmadaki hedef dokulara sistemik dolaşım yoluyla ulaşırlar. Bu yüzden oral kontraseptiflerde, genellikle sabit ovulasyon baskılanmasına dayanan aylık enjeksiyonlar ve implantlarda steroidler hedef dokulara etkili olabilecek

miktarlarda verilmelidir. Steroidal yan etkiler vücutta her yerde görülebilir. Bu yan etkiler yöntem bırakılmasının en sık nedenidir. LNG-RİS geliştirildiğinde ovulasyonu inhibe edebilecek düzeydeki levonorgestrel miktarının kontraseptif etkinlik için gerekli olmadığı görülmüştür. Çok düşük doz levonorgestrel kontrasepsiyon için yeterlidir, çünkü steroid doğrudan hedef dokulara, endometrium ve servikal kanal mukozasına salınır. Sistemik dolaşıma karışan küçük miktarlar over fonksiyonunun etkilemez ve steroidal yan etkiye neden olmaz.

Uterus boşluğuna salınan günlük düşük doz, sadece endometriumda yüksek ve sabit levonorgestrel konsantrasyonu oluşturur. Bu dokulardaki sabit konsantrasyonlar sistemik etkili yöntemlerle elde edilenden çok yüksektir. Etkisini 5 yıl boyunca da korumaktadır.(65)

Takıldıktan 15 dakika sonra kanda levonorgestrel tespit edilebilir.(66) Maksimum plazma konsantrasyonu 175–1589 nmol/lt'dir ve takıldıktan sonra 1–2 saat içinde bu dozlara ulaşılır. 3 ay sonra ortalama plazma konsantrasyonu 142 ±46 ng/lt ve 2 yıl sonra ise 81 ±22 ng/lt'dir. Bu değerler levonorgestrel içeren implant ve progestogen mini-pillere kıyasla oldukça düşüktür.(67,68) Levonorgestrel dolaşımında güçlü bir şekilde seks hormon bağlayan globulin'e bağlanır. Endometriumdaki konsantrasyonu plazmadakinin 1000 katıdır.(7,68)

1.9.1 Mirena®'nın Yerleştirilmesi;

Menstruasyon gören kadında yerleştirme zamanı siklusun ilk 10 günüdür. Pratikte yerleştirme, menstruel kanamanın başlangıcından itibaren 3–10 gün içinde yapılır. Amenoreik bir kadında herhangi bir zamanda ya da menstruasyonun veya çekilme kanamasının son günlerinde takılabilir. Yenisiyle siklusun herhangi bir günü değiştirilebilir. İlk trimester düşüklerini takiben hemen uygulanabilir. Postpartum uygulamalar doğum sonrası 6. haftaya kadar ertelenmelidir. Postkoital kontraseptif olarak kullanılması uygun değildir.

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

gerekir. Bu birçok terapötik endikasyon için gereklidir. Gerektiğinde paraservikal lokal anestezi yapılabilir ve servikal kanalın 5 mm'ye kadar genişletilebilir. Vaginal veya oral misoprostol yerleştirilmeden 10-12 saat önce 200 µg'lık tabletler paraservikal anestezi ihtiyacını ortadan kaldırabilir.

Araç, servikal kanaldan geçiş sırasında yerleştirme tüpü içindedir. Tüpün ucu servikal kanalın internal osunu geçtikten sonra aracın yan kolları ayrılır. Kollarının açılmaya başlaması 15–30 sn alır ve sonra araca yavaşça fundusa doğru pozisyon verilir. Mirena'nın USG ile fark edilmesi eğitim gerektirir çünkü rezervuar ultrasonografik olarak neredeyse görünmezdir, sadece gölgesi görülebilir. Yerleştirmeye ilgili pelvik enfeksiyonlar, yerleştirmeden önceki servikal enfeksiyonları tedavi ederek ve aseptik yerleştirme teknikleri kullanarak önlenir.(69) Yan kollar uterus boşluğunda çok yüksekte ayrılırsa açamazlar ve aracı ileri itmek myometriuma penetrasyona yol açabilir. Sonraki birkaç ayda uterus kontraksiyonları aracı myometrium veya periton boşluğuna doğru itebilir. Sonuç olarak levonorgestrel uterus boşluğuna doğru salınımı yetersiz kalır. Bu da kontraseptif etkinlik ve diğer etkilerini azaltır. Kanama artışı ve hatta ektopik gebelik oluşabilir.(69)

1.9.2 Mirena'nın Biyolojik Etkileri;

Serviks; Mirena uygulamasını takiben servikal mukusun daha visköz hale geldiği ve sperm penetrasyonunun azaldığı gösterilmiştir.(70)

Endometrium; Uterusta lokal levonorgestrel salınımı endometriumda hızlı ve dramatik değişikliklere neden olur. Morfolojik özellikler stromanın yüksek oranda desidualizasyonu ile birlikte lökosit infiltrasyonu, atrofik glandüler yüzey epitelyumu ve damarlanmada değişikliklerdir. Epitelyal glandların sekretuar aktiviteleri kaybolur ve endometriumun proliferatif aktiviteleri inhibe olur. Bu endometriumun fonksiyonel tabakasında incelleme ile sonuçlanır. LNG-RİS'in takılmasından sonraki ilk aylarda sekretuar görünümde olan endometrium desidualize olmuş stromanın arasında hala görünse de bir ay sonra siklik aktivitede belirgin bozulma olur.(8,9) Kullanım uzadıkça morfolojik değişiklikler endometriumda daha düzenli dağılım gösterirken hormonal olmayan rahim içi araçlarda morfolojik değişiklikler araçla temas eden

bölgelerde lokalizedir. Endometriumun morfolojik görünümü araç çıkarıldıktan sonraki 3 ay içinde normale döner ve bu fertilitenin tamamen geri dönmesini sağlar.(8–10) Lökosit infiltratı endometriumda rahim içi araç varlığının bir özelliğidir ve genelde beraberinde fokal nekroz alanları vardır.(10)

LNG-RİS endometriumda belirgin damarsal değişiklikler oluşturur. Bunlar; uterin arterlerde kalınlaşma, spiral arteriel formasyonunda baskılanma ve büyük genişlemiş damarların bulunmasıdır. Bunlar direkt olarak kırılma kanaması ile bağlantılı olmasa da ekstrasellüler matriksin azalması vasküler frajilitenin arttığını gösterir.(71)

Levonorgestrel ayrıca endometriumda lokal olarak insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan proteini artırır ve insülin benzeri büyüme faktörü azalır. Ayrıca östrojenin mitojenik aktivitesini durdurur. Plasminojen aktivatör inhibitörü azaltır. Progesteron reseptörlerini azaltan glycodelin A yapımını artırır. Böylece sitokinler yoluyla da kanamayı durdurucu özelliği vardır.(7)

Overler; Levonorgestrelin günlük 50 µg'lık dozu ovulasyonu inhibe eder. LNG-RİS'den salgılanan günlük 14 µg'lık doz over fonksiyonlarını etkilemez. Ancak levonorgestrelin gonadotropin sekresyonunu azaltarak folikül büyümesini durdurduğu ve böylece bazı hastalarda ovulasyonun olmadığı görülmüştür.(72) Kist oluşumunun bir diğer açıklaması da ovulasyonun parsiyel baskılanması ve oluşan foliküllerin çatlamayarak persiste etmesidir. Bu da LNG-RİS kullanan bazı kadınlarda over kisti oluşum ve anovulasyonu açıklar. Levonorgestrel hipotalamohipofizer aksın çalışmasını değiştirerek anovulasyona neden oluyor olabilir.(72,73) Hastaların % 85'inde ovulatuar sikluslar görülür. Ancak overde; normal ovulatuar siklus, östradiol üretiminin engellendiği anovulatuar siklus, foliküler aktivitenin ve östradiolün arttığı anovulatuar siklus veya luteal fazın kısaldığı anovulatuar sikluslar da görülebilir.(70)

1.9.3 Mirena®'nın Klinik Kullanımı;

Kontrasepsiyon; Kontraseptif özelliği tüm diğer yöntemlerden yüksektir. Avrupa çok merkezli çalışmasında 5 yıl boyunca Danimarka, Hollanda ve İsveç'teki kliniklerde 1138 kadında hiç gebelik gözlenmemiştir.(74) LNG-RİS'inkontraseptif etkisinden tek bir mekanizma sorumlu değildir. Ovulasyon

inhibisyonunun önemli olmadığı düşünülmektedir. Çin’de yapılan bir çalışmada ilk 1 yıllık kullanım sürecinde % 85 kadında ovuluar sikluslar bildirilmiştir.(68) Mirena’nın kontrasepsiyondaki başarısı tüm yaş gruplarında aynı ve yüksektir. Oysa ki sterilizasyon dahil tüm diğer yöntemlerde genç kadınlarda başarı düşüktür. Diğer önemli bir nokta da ektopik gebelik oranlarının çok düşük olmasıdır.(74) Copper-T ve Nova-T ile 6/100 olan ektopik gebelik oranı LNG-RİS’de 0,02-0,03/100 olarak bulunmuştur. Ektopik gebelik oranının düşük olmasının nedeni LNG-RİS’in implantasyonu değil fertilizasyonu engellemesidir.

Levonorgestrelin uterus içi salınımı hedef dokularda, endometrium ve servikal kanal mukozasında güçlü bir lokal etkiye sahiptir. Endometriumda baskılanma ve antiproliferatif etki görülür. Servikal mukus kalınlaşır ve geçirgenliğini kaybeder. Proliferatif ve sekretuar endometrium oldukça aktif bileşiklerle üretir (örn; prostaglandinler, östrojen ve östrojen- progesteron kaynaklı büyüme aktörleri ve diğer biyoaktif peptidler). Endometrium baskılandığında bu bileşiklerin üretimi durur. Diğer yandan, progestin, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein 1 (IGFBP-1) gibi proteinlerin sentezini uyarır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF-1 ve IGF-2) endometriumda steroid hormon etkilerini organize ettiklerine inanılmaktadır. Postmenapozal östrojen replasman tedavisi sırasında endometriumun korunması veya kotrasepsiyon amaçlı LNG-RİS kullanan kadınların desidualize endometriumlarında IGFBP-1 için güçlü stoplazmik boyanma fark edilmiştir. Bu bulgular IGF-1 etkisinin IGFBP-1 tarafından baskılanmasının, LNG-RİS’in endometriumdaki progestin ve antiöstrojenik etkilerinin moleküler mekanizmalarından biri olabileceğini göstermektedir.

Ağır menstrual kanama; Mirena® 100’ün üzerinde ülkede ağır menstrual kanama tedavisinde kullanılmaktadır.(75) Bu konuda tüm dünyada birçok çalışma yapılmış ve LNG-RİS’in diğer hormonal ve non – hormonal tıbbi tedavi seçeneklerinden daha başarılı olduğu gösterilmiştir.(5,6) Çin’de yapılan bir çalışmada LNG-RİS yerleştirilmesinden sonraki 2 yıl içinde menstrual kan kaybında % 98 azalma olduğu gösterilmiştir.(76) Buna ek olarak pek çok çalışma, üreme fonksiyonunu koruyan ve cerrahi risk ve maliyetlerinden kaçınmayı sağlayan etkili bir konservatif tedavi seçeneği olarak LNG-RİS kullanımını

desteklemektedir. LNG-RİS veya histerektomiye randomize edilmiş ağır menstruel kanamalı kadınları karşılaştıran 5 yıllık bir Fin çalışmasında tedavi grupları arasında hayat kalitesi ve memnuniyet ölçüleri benzer bulunmuştur. Ayrıca LNG-RİS grubunda maliyetler belirgin olarak düşüktü.(77)

Uygulama sonrası ilk 3 aylık dönemde endometrium laktasyonel amenoredekine benzer, ince, inaktif epitelyume dönüşür fakat stromada yoğun bir desidualizasyon vardır. Endometrial kalınlık, luteal fazda ilk 3 ayda 11 mm'den 4,5 mm'ye düşer ve bu sınırdan kalır.(78) Endometrium süpresyonu, uygulama sonrası sikluslarda menstruel kanama miktarı ve kanama günlerinde % 75'den daha fazla bir azalmaya neden olur.

Son 90 günde hiç kanamanın olmaması olarak tanımlanan amenore, ilk yılın sonunda kadınların % 20–35'inde görülmektedir.(79,80) Son 90 günde birkaç gün kanama olarak tanımlanan oligomenore ise daha az rapor edilmektedir. Endometriumun, salınan progesterin tarafından tümüyle aynı şekilde etkilendiğinden emin olmak için, doğru fundal pozisyon gereklidir. Bu aynı zamanda, endometriumdaki kuvvetli biyoaktif ajanların üretiminin durmasından kaynaklanan terapötik ve nonkontraseptif etkilerden yararlanma ve ekspulsiyonun engellenmesi açısından da önemlidir (11)

Kanamayı azaltmasının yanı sıra LNG–RİS dismenore ve premenstruel şikâyetleri de azaltmaktadır. Mirena® takılan hastaların % 80'inde dismenore ve premenstruel semptomların azaldığı görülmüştür.(12)

Hasta bu konuda yeterince bilgilendirilmezse amenore tedaviyi bırakmanın en sık nedeni olabilir. Hastalar adet görmediklerinde gebe kalma veya menapoza girme kaygısıyla geri dönmektedirler. Hastalar RİS takılırken bu konuda detaylı olarak bilgilendirilmeli ve adet görmemelerinin patolojik olmadığı anlatılmalıdır. Birkaç yıldır amenoreik olan kadınlarda dahi aracın çıkartılmasından sonra bir ay içinde normal menstruasyon görülür. Kadınlara LNG–RİS'in kontraseptif etkisinin tamamen geri dönüşlü olduğu ve fertilitenin araç çıkarıldıktan sonra hemen geri döneceği anlatılmalıdır.(7-12)

Hormon Replasman Tedavisi (HRT); 90'ın üzerinde ülkede hormon replasman tedavisinin komponenti olarak kullanımı ruhsatlanmıştır.(75) Östrojen replasman tedavisi alan kadınların endometrial hiperplazi ve neoplaziye karşı

korunmak amacıyla progestinleri de kullanmaları gereklidir. Östrojen replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda intrauterin levonorgestrel uygulamasının 6. ayında endometrial hiperplaziye karşı tam koruma sağlandığı ve endometrium süpresyonunun 5 yıla kadar sürdüğü görülmüştür.(81-86)

Tamoksifen tedavisinde; Meme kanserli hastalarda tamoksifenin 2 yıldan fazla kullanımı, endometrial hiperplaziye neden olur. Tamoksifen kaynaklı hiperplazi için alternatif bir tedavi, lokal progesteron ile endometrial dokuyu östrojene yanıtız hale getirmektir. Bu amaçla kullanılan oral progestagenler, hasta uyumunun az olması ve sistemik yan etkiler nedeniyle sık kullanılmamaktadır.(13) Lokal olarak uygulanan bir progestagen uterusu yüksek, sistemik dolaşımında düşük konsantrasyonda olacağından yan etkiler de azalır. Buradan yola çıkılarak tamoksifen kullanan meme kanserli hastalarda LNG-RİS takılarak östrojenin hiperplazi yapıcı etkisinin önlenmesi planlanmıştır. Yine de bu endikasyonla kullanım için yeterince çalışma yoktur ve rutin kullanımda değildir.(13)

Endometriozis; Ağır menstruel kanaması olan kadınlarda dismenore ve premenstruel semptomları da azalttığı için görülmesi üzerine LNG-RİS endometriozis tedavisinde de denenmiştir.(87,88) Birçok çalışmada LNG-RİS takılan hastalarda endometriozis odaklarında gerileme laparoskopik olarak gösterilmiştir. Bu hastalarda CA - 125 düzeyleri de anlamlı olarak düşmüştür.(86-88) Sonuçta LNG-RİS endometriozis tedavisi için de iyi bir seçenektir ancak rutin kullanım için daha fazla çalışma gereklidir.(87)

Adenomyozis; Reprodüktif çağıdaki kadınlarda sık görülen menoraji, infertilite ve dismenore nedenlerindedir. Endometrial glandların ve stromanın myometriyum içinde ektopik olarak bulunması ve hiperplazisi olarak tanımlanır. Özellikle 4.ve 5. dekatta % 1 kadında görülür. Patoloji piyeslerinde ise sıklık % 20–35'dir. Kesin tanısı yalnız operasyon piyeslerinde patolojik olarak konulur. Ancak son yıllarda MRG ile tanı koymak kolaylaşmıştır.(9,10)

LNG-RİS içeriğindeki levonorgestrel ile adenomyozisteki ektopik odakları atrofiye uğratar ve semptomları azaltır. Birçok çalışmayla görülmüştür ki LNG-RİS adenomyozis tedavisinde iyi bir alternatiftir.(9,74)

Myoma uteri ve endometrial hiperplazi; Myom oluşumunun patofizyolojisinde östrojenin yanı sıra; progesteron, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve epidermal growth faktör etkilidir. Levonorgestrel, daha önce de bahsedildiği gibi östrojenin mitojenik aktivitesini durdurmanın yanı sıra epidermal growth faktör ve insülin benzeri büyüme faktörünü de azaltarak endometrial dokuyu atrofiye uğratar. Endometrial hiperplazi ve myom tedavisinde bu mekanizmayla etkili olduğu sanılmaktadır.(89) Bununla beraber uterus boyutlarını veya fibroidlerin büyüklüklerini azaltma yeteneği hakkında tutarlı daha az veri vardır.(90) Opere olması mümkün olmayan veya fertilesini korumak isteyen kadınlarda myom ve endometrial hiperplaziye bağlı anormal uterin kanamalar ve endometrial hiperplazinin kendi tedavisinde LNG-RİS iyi bir seçenektir.(89-93) Yine de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Adenomyosis, myoma uteri ve endometrial hiperplazilerde oral medroksiprogesterone ve depo medroksiprogesterone'da tedavi amaçlı kullanılır. Ancak etkinlik için gereken yüksek dozlar sistemik yan etki nedeniyle hastaların tedaviyi bırakmasına neden olur. Etki mekanizması lokal levonorgestrel gibi değildir. Yüksek doz progesteron ovulasyonu inhibe ederek endometriumu atrofiye uğratar ki bu da tercih edilmez.(69)

1.9.4 Mirena'nın Metabolik Etkileri;

Lokal olarak salgılanan günlük 14 µg levonorgestrelin dolaşıma karışan miktarı çok düşüktür. Bu nedenle steroid hormondan kaynaklanan metabolik değişiklikler anlamlı değildir. 12 ay takip edilen hastalarda LNG-RİS'in karbonhidrat, lipid metabolizması, koagülasyon mekanizması ve karaciğer enzimleri üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür. Serum testosteron ve insülin düzeyleri de etkilenmemiştir. Yalnızca 1 yılın sonunda tansiyonda istatistiksel anlamlı olmayan bir artış ve 300–500 gr kilo artışı gözlenmiştir.(66,67,94).

LNG-RİS uygulamasının ilk aylarında sıkça görülen diğer hormonal yan etkiler; akne, göğüslerde gerginlik ve hassasiyet, hirsutismus, başağrısı, depresif ruh hali ve şişkinliktir.(95) Bu etkiler ilk 6 aydan sonra kaybolur.

Mirena ile birlikte gebelik olursa teratojenite (virilizasyon) olasılığı tümüyle ekarte edilemez. Ancak bugüne kadar karşılaşılmış anomalili doğum

olmamıştır.(96) Yine de hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. Anne sütüne geçen bebek için risk oluşturması mümkün değildir. Anne sütü miktarı ve kalitesini de etkilemez.(97)

1.9.5 Mirena'nın Yan Etkiler;

Kanama paterni değişikliği ve overde folikül kisti oluşumu % 10 hastada görülen sık yan etkilerdir. LNG-RİS ilk 3-6 ayda % 20–70 oranında lekelenme şeklinde kanama yaparken, 1. yılın sonunda % 15–35 olguda amenore gelişir.(79,80) Lekelenme mekanizması; levonorgestrelin endometrial anjiogenezisi uyarması ve neovaskülarizasyon ve endometrial yüzeyde mozaik alanlar oluşturması olabilir. Bu yeni ve yer yer oluşan damarlanmalar lokal atrofi alanları oluşturarak ilk aylarda spotting tarzında kanamalara neden olur. Ayrıca levonorgestrel östradiolü daha az potent olan östrona dönüştüren 17-β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesini artırır, bu da kanamaları artırabilir.(79,80)

LNG-RİS'in ilk kullanım aylarında folikül kisti insidansı % 12–30 olarak bildirilmiştir. Bu kistler 3 cm'yi geçmeyen, basit, ağrı yapmayan ve kendiliğinden kaybolan kistlerdir.(7,11,95) Kistlerin oluşum mekanizması; ovulasyonun parsiyel süpresyonu sonucu ovaryan folikülün gelişimi ancak çatlayamayarak 1-2 ay persiste etmesidir.(7)

LNG-RİS'in 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 şikâyet tamamen kaybolmuştur.(95) Mirena®'ya bağlı yabancı cisim reaksiyonu ve enfeksiyon görülmemiş, hatta Mirena®'nın pelvik inflamtuar hastalık riskini oral kontraseptifler kadar azalttığı görülmüştür. Bunun nedeni levonorgestrelin servikal mukusu kalınlaştırarak assendan geçişi önlemesidir.(7,95)

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.(7,11,79,80,95)

2. MATERYAL METOD

Bu çalışmada, Ocak 2010- Aralık 2011 tarihleri arasında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Kliniği'nde düzensiz menstruel kanama şikayeti ile başvuran ve yapılan muayene ve tetkikleri sonucunda anormal uterin kanama tanısıyla Mirena® Rahim İçi Sistem (Bayer Schering Pharma, Berlin, Almanya) uygulanan reproduktif çağıdaki kadınlar 2011 yılında FIGO tarafından önerilen yeni anormal uterin kanama sınıflaması olan PALM-COEIN sınıflamasına göre tekrar sınıflandırılmış ve olguların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma öncesinde hastanenin Yerel Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alınmıştır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan hastalardan onam alınmamıştır. Hastaların başvuru anı ve takip süreçlerindeki anamnez bilgilerine, demografik özelliklerine, fizik muayene sonuçlarına, laboratuvar değerlerine, görüntüme yöntemlerinin sonuçlarına ve görsel menstruel kanama değerlendirme kart skorlarına (PBAC) klinik içi hasta takip yönetimi ve hastane bilgisayarlı bilgi sisteminden ulaşılmıştır.

Anamnez ve fizik ve pelvik muayene sonrası bütün hastalara pelvik ultrasonografi (USG) incelemesi yapıldı, gerekli görüldüğü halde ise ek görüntüleme yöntemleri (Doppler USG MRG, BT) uygulandı. Hastaların hepsinden tam kan sayımı, kanama profili ve serum beta hCG değerleri ile menstruel siklusun 3.gününde hormon profili (TSH, sT3, sT4, prolaktin, FSH, LH) testleri istendi. Tüm olgulara Pipel veya Karman kanülleri yolu ile aspirasyon küretaj ve endometrial örnekleme/ biyopsi yapıldı. Kronik anormal uterin kanamalı hastalardan ise ovulatuvar durumları menstruel sikluslarının 18. günü ve sonrasında endometrial örnekleme ve 21.günlerinede plazma progesteron ölçümü ile değerlendirildi. Örneklerin histopatolojik incelemesi hastanemiz patoloji bölümünde yapıldı. Endometrial kavitede düzensizlik izlenen hastaların ek görüntüme yöntemleri ile (SİS ve/veya H/S) ileri düzeyde değerlendirmesi olası malignensi varlığında malign hücrelerin transtubal transport ile abdominal boşluğa yayılmasını önlemek amacı ile endometrial biyopsi patoloji sonuçları sonrasında bırakıldı.(98)

Kliniğimizde LNG-RİS uygulanacak olguların seçimi DSÖ Tıbbi Uygunluk Kriterleri'ne (TUK) göre yapıldı.(99) Bu kategoriye uygun olarak

kategori 4 veya kabul edilemez risk içeren hastalara (Tablo 2.1) LNG-RİS yerleştirilmedi. Akut vajinit tespit edilen hastalarda vajinit tedavisi verildi ve tedavilerinin bitiminde tekrar değerlendirilip uygun ise yerleştirildi. Ayrıca yerleştirme kararı alınan tüm olgulara işlem, olası yan etki ve komplikasyonlar hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve işlemi kabul ettiğine dair onamları alındı.. LNG-RİS antisepsi kurallarına uyularak yerleştirildi. Uygulamadan sonra USG ile LNG-RİS'in uterin kavitede normal lokalizasyonda olduğu doğrulandı.

Tablo 2.1: Levonorgestrel salımlı intrauterin sistem yerleştirilmesinin DSÖ Tıbbi Uygunluk Kriterleri'ne göre kontrendikasyonları (Kategori 4 veya kabul edilemez riskler)

1.	Gebelik mevcudiyeti,
2.	Mevcut pürülan servisit veya pelvik enfeksiyon (tedavi tamamlanana kadar yerleştirme geciktirilir),
3.	Erken post-septik düşük,
4.	Malign gestasyonel trofoblastik hastalık varlığı,
5.	Mevcut meme kanseri,
6.	Tedavi edilmemiş serviks kanseri,
7.	Tedavi edilmemiş endometrium kanseri,
8.	Açıklanamayan vajinal kanama,
9.	Deforme uterus boşluğu (uterus fibroidlerini de içeren RİA yerleştirilmesiyle alakalı edinsel veya konjenital anomaliler),
10.	Bilinen pelvik tüberküloz.

Hemoglobin (Hgb) düzeyi 10 gr/dl altında olan olgulara 80-100 mg oral demir preparatı başlandı.(100) antianemik tedaviye en az 6 ay devam edildikten sonra kontrol Hgb değeri 12 gr/dl üzerine çıkanlarda tedavi sonlandırıldı.

Ağır menstruel kanamalı hastalarda kanama miktarının kantitatif ölçümü için Higham'ın orijinal Menstruel Kanama Değerlendirme Kartları (PBAC) kullanıldı.(60) Bu değerlendirmeye göre toplam skor 100 ve üzerinde olan hastalara Ağır Menstruel Kanama tanısını konuldu.(60) Aynı şekilde LNG-RİS etkinliğinin incelenmesinde de bu kartlar kullanıldı.

Anormal uterin kanama tanısıyla Mirena[®] uygulanmış 110 olgunun anormal kanama tipi 2011 yılında FIGO tarafından önerilen yeni sınıflama olan PALM – COEIN Sınıflama Sistemi'ne göre tekrar sınıflandırıldı ve olgular AUK tipine göre PALM ve COEIN gruplarına ayrıldı. Mirena[®] uygulanmış olan olguların demografik özellikleri, menstrual kanama süreleri, PBAC skorları, uygulamadan önceki USG bulguları (endometrial kalınlık, diğer endometrial patolojiler, myom varlığı, var ise yerleşim yerleri ve büyüklükleri), ile uygulamadan önceki Hgb ve hemotokrit (Htc) düzeyleri incelendi. Olgular Mirena[®] uygulandıktan sonra 1., 6. ve 12. aylarda tekrar muayene edildi ve başlangıçta uygulanan tüm parametreler tekrar değerlendirildi. Birinci yıl sonunda halen Mirena[®] bulunan 84 olgunun değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS ver.17.0 kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro–Wilk Test ile test edildi. Normal dağılım gösterenlerin verileri tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart deviasyon (SD); normal dağılım göstermeyenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortanca (Interquartile range -IQR-) şeklinde gösterildi. Ardından tekrarlı ölçümler yapılan 84 olgu, AUK tipine göre PALM – COEIN Sınıflama Sistemi'ne göre PALM ve COEIN gruplarına ayrıldıktan sonra iki grup arasında menstrual kanama süreleri, PBAC skorları, Hb ve Htc değerleri ile endometrial kalınlıkları zamana göre karşılaştırıldı. Verilerde zamana göre değişimin incelenmesi için “Tekrarlı ölçümlerde (Repeated measures) varyans analizi” tüm varsayımlar kontrol edilerek uygulandı. Zaman içindeki değişimlerin ise hangi zaman aralığından kaynaklandığını bulabilmek amacıyla ise Post hoc Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ise Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Tüm testlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bonferroni düzelterte testinde ise $p < 0.0125$ ($0.05/\text{ölçüm zaman sayısı}$) değeri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Tanımlanan süre içinde Ağır Menstruel Kanama tanısı ile tedavi amaçlı Mirena[®] yerleştirilen 110 olgunun yaş ortalaması $41 \pm 5,66$ (23–49) iken gravida ve paritelerinin medyan değerleri ise sırasıyla 3 (3) (0 – 16) ve 3 (1) (0 – 11) idi. 29 (% 26,4) olguda ek hastalığı mevcuttu ve 7 (% 6,4) tanesi oral antikoagülan kullanmaktaydı.(Tablo 3.1)

Tablo 3.1: Mirena[®] Uygulanan Hastaların Ek Hastalıkları

Ek Hastalık Tipi	n
İlaçla regüle Troid fonksiyon bozukluğu	6
Hipertansiyon	10
Derin Ven Trombozu	1
Diyabetes Mellitus (Tip 1 - 2)	2
Hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus	1
Hipertansiyon ve Koroner Arter Hastalığı	2
İlaçla regüler TFT bozukluğu ve Diyabetes Mellitus	1
Kalp Kapak Hastalığı	4
Kalp Kapak Hastalığı ve Guatr	1
Hipertansiyon ve Romatoid Artrit	1
Toplam	29

Tüm olguların başlangıç kanama sürelerinin medyan değeri 10 (5) (5–16) gün olarak hesaplandı.(Tablo 3.5) PBAC Skorlarının ortalaması ise 350 ± 156 (127–980) olarak hesaplandı. (Tablo 3.4)

Başvuru anında yapılan laboratuvar testleri sonucunda olguların ortalama hemoglobin (Hgb) değeri $11,2 \pm 1,5$ (7,2–14,4) gr/dl ve ortalama hematokrit (Htc) değeri $33,8 \pm 4,3$ (23–44) olarak hesaplandı.(Tablo 3.6 ve 3.7) Oral antikoagülan kullanan 7 (% 6,4) olgu haricinde anormal kanama profili izlenmedi. Tüm olgularda Troid fonksiyon testleri normal bulundu.

Otuzbeş (% 31,8) olguda leiomyom tespit edilmişti. Leiomyomların ortalama boyutu $5,3 \pm 2,9$ (2–16) cm olarak hesaplandı. Leiomyomların yerleşimleri ESHRE Leiomyom Subklasifikasyon Sistemi'ne göre sınıflandırıldı

ve Tablo 3.2’de sunuldu. Tüm olguların başvuru anında ölçülen endometrium çift duvar kalınlığı (EÇDK) ortalaması ise $9,8 \pm 4,7$ (2–27) mm olarak hesaplandı.(Tablo 3.8)

Tablo 3.2: Leiomyomların yerleşimlerinin ESHRE Leiomyom Subklasifikasyon Sistemi’ne göre sınıflandırılması

Myomların Yerleşim Bölgeleri	n
Sm1	5
Sm2	5
O3	11
O4	6
O5	4
O6	4
Total	35

SM: Submüköz yerleşim

O: Diğer yerleşimler

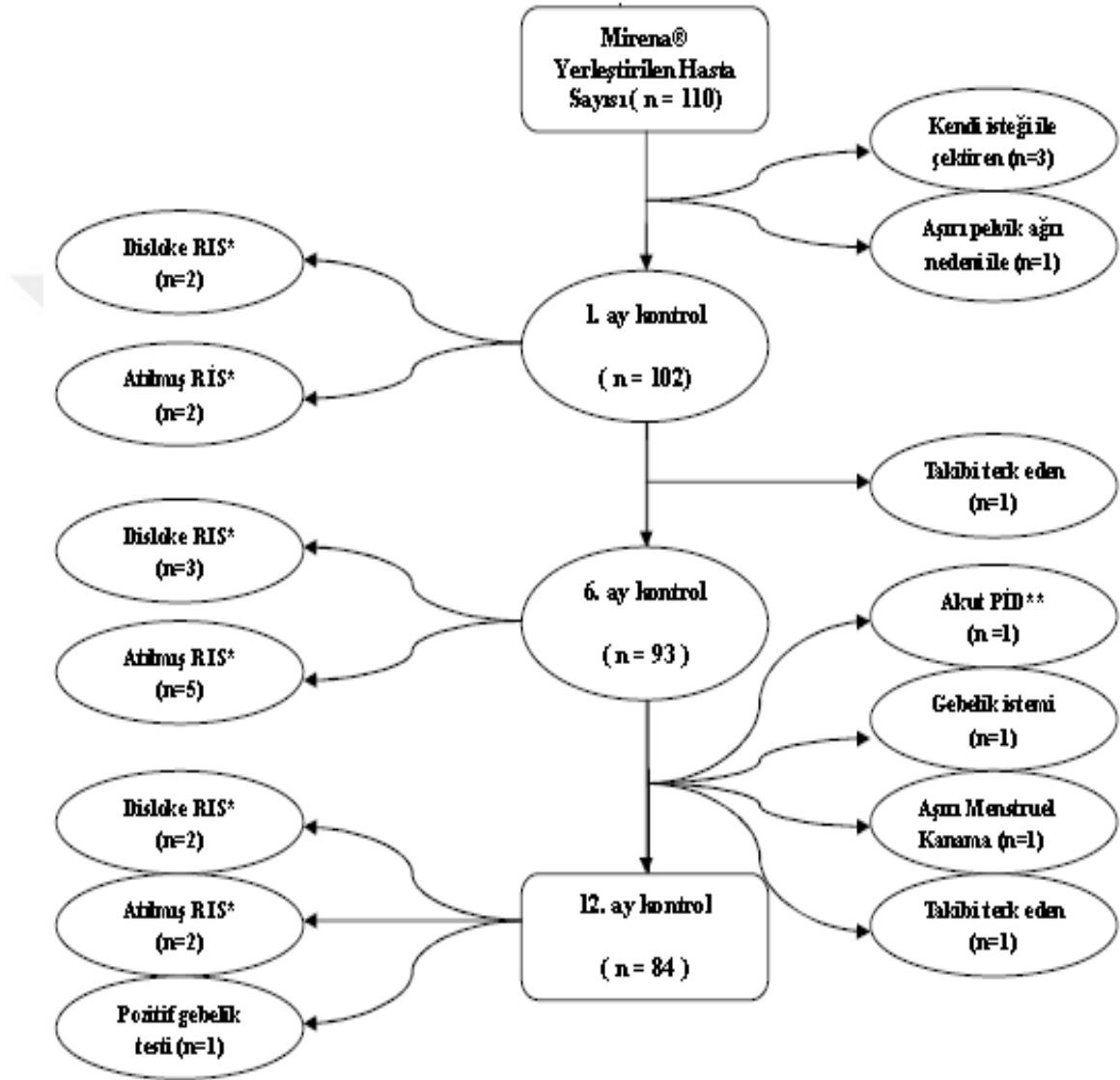
Endometrial örnekleme ise olguların hepsine yapılmış olup birleştirilmiş histopatoloji sonuçları Tablo 3.3’de sunulmuştur.

Tablo 3.3: Olguların başlangıç Endometrial Histopatoloji Sonuçları

Endometrial Histopatoloji Sonucu	n
Proliferatif Endometrium (±Düzensiz Proliferatif Endometrium)	57
Sekretuar Endometrium	29
Endometrial Polip (±Proliferatif Endometrium, Düzensiz Proliferatif Endometrium, Sekretuar Endometrium)	7
Endometrit	2
Basit Atipisiz Endometrial Hiperplazi	15
Toplam	110

Mirena® yerleştirilen 110 hastanın 84 tanesinde 1. yıl sonunda normal yerleşimli RIS izlenmiş olup takip akış şeması Şekil 3.1’de sunulmuştur.

Şekil 3.1: Mirena® yerleştirilen ağır menstruel kanamalı olguların takip akış şeması



*RIS: Rahim içi sistem

**PID: Pelvik İnflamatuvar Hastalık

3.1 1. AY SONUÇLARI

1. ay kontrollerini beklemeden 3 olgu kendi istekleri ile 1 olgu da aşırı pelvik ağrı hissettiğini belirterek rahim içi sistemini çıkarttırmıştı. 1. ay

kontrollerinde ise 2 (% 1,8) olguda disloke RIS izlenirken ve 2 (% 1,8) olguda ise rahim içi sistem izlenemedi ve atılmış olarak kabul edildi (spekulum muayenesinde ipi izlenemeyen; USG'de, direkt grafilerde görülemeyen). Kalan 102 (% 92,7) olguda ise RIS, normal uterin lokalizasyonda izlendi. Değerlendirmeye alınan 102 olgunun ortalama PBAC Skoru 287 ± 121 (95–380) olarak hesaplandı. Doksan yedi (% 91,5) olguda ağır menstruel kanama paterni devam ederken 64 (% 60,3) olgu intermenstruel kanama (İMİK) tariflemekteydi. Sadece 1 (% 0,9) olguda menstruel özellik normal sınırlar içinde değerlendirildi. Olguların ortanca kanama süresi 10,5 (4,5) (7–12) gündü. 1. ayda ortalama Hgb değeri $11,8 \pm 2,4$ (9,5–14) gr/dl ve Htc değeri $36,2 \pm 7,97$ (29–45) olarak hesaplandı. USG'de EÇDK ise ortalama $7,5 \pm 4,35$ (4–13) mm olarak hesaplandı.

3.2 6. AY SONUÇLARI

Altıncı ay kontrollerine gelindiğinde takibi terk eden 1 olgu hariç 101 (% 91,8) olgu değerlendirilmeye alındı. USG kontrolünde 93 (% 92,1) olguda normal uterin lokalizasyonlu rahim içi sistem izlendi. Üç (% 2,7) olguda rahim içi sistem disloke izlenirken 5 olguda (% 4,5) ise RIS izlenemedi ve atılmış olarak kabul edildi. Kalan 93 (% 84,5) olgunun ise ortalama PBAC Skoru 107 ± 43 (0–240) olarak hesaplandı. Otuz üç (% 35,5) olguda ağır menstruel kanama devam ederken 24 (% 25,8) olgunun menstruel paterni normal sınırlar içinde değerlendirildi. Ancak 6 (% 6,5) olguda oligomenore, 1 (% 0,9) olguda polimenore ve 1 (% 0,9) olguda amenore gelişti. Ellisekiz (% 60,4) olgu ise intermenstruel kanama (İMİK) tariflemekteydi. Olguların ortanca kanama süresi 7 (1) (0–13) gün olarak hesaplandı. Altıncı ayda ortalama Hgb değeri $12,2 \pm 1,3$ (8,6–14,7) gr/dl ve Htc değeri $36,9 \pm 3,6$ (26–44) olarak hesaplandı. USG'de EÇDK ise ortalama $6,6 \pm 2$ (3–15) mm olarak hesaplandı.

3.3 1. YIL SONUÇLARI

Birinci yıl kontrolüne, 6. ay'dan sonra takibi sonlandırılan 3 (% 2,72) olgu (1 olguda gebelik istemi nedeniyle, 1 olguda Akut Pelvik İnflamatuvar Hastalık saptanması ve 1 olguda ise ağır menstruel kanamanın devam etmesi nedeniyle rahim içi sistemleri çıkarılmıştı) ile takibi terk eden 1 (% 0,9) olgu hariç toplam

89 (% 80,9) olgu başvurdu. Yapılan USG kontrolünde 85 (% 95,5) olguda normal uterin lokalizasyonlu rahim içi sistem izlendi. 2 (% 2,2) olguda rahim içi sistem disloke izlenirken 2 olguda (% 2,2) ise izlenemedi ve RIS atılmış olarak kabul edildi. Normal yerleşimli rahim içi sistemi olan 1 olguda gebelik saptanması nedeniyle rahim içi sistem çıkarıldı. Kalan 84 (% 76,4) olgu değerlendirmeye alındı. Değerlendirmeye alınan olguların ortalama PBAC Skoru 61 ± 28 (0–175) olarak hesaplandı. Bir (% 1,2) olguda ağır menstruel kanama devam ederken 62 (% 73,8) olgunun menstruel paterni normal sınırlar içinde değerlendirildi. Ancak 10 (% 11,9) olguda oligomenore ve 8 (% 9,5) olguda amenore gelişti. Sadece 3 (% 3,6) olgu ise intermenstruel kanama (İMK) tarif etmekteydi. Olguların ortalama kanama süresi 5,5 (1) (0–7) gün olarak hesaplandı. Olguların 1. yıl sonunda ortalama Hgb değeri $12,9 \pm 1$ (10–14,7) gr/dl ve Htc değeri $39,1 \pm 2,9$ (30,2–45) idi. USG’de EÇDK ise ortalama $5,3 \pm 1,3$ (2–8) mm olarak hesaplandı.

Tablo 3.4: PBAC skorunun gruplara göre karşılaştırılması

	Tüm olgular	COEIN	PALM	p
	Ort \pmSD	Ort \pmSD	Ort \pmSD	
Başlangıç	350 \pm 156 (n=110)	321 \pm 146 (n=57)	381 \pm 161 (n=53)	0.043
1.ay	287 \pm 121 (n=102)	260 \pm 127 (n=54)	317 \pm 149 (n=48)	0.037
6.ay	107 \pm 43 (n=93)	103 \pm 46 (n=50)	112 \pm 38 (n=43)	0.348
12.ay	61 \pm 27 (n=84)	61 \pm 31 (n=44)	61 \pm 23 (n=40)	0.981

Tablo 3.5: Gruplara göre menstruel kanama süresinin karşılaştırılması

	Tüm olgular	COEIN	PALM	
	Ort ±SD	Ort ±SD	Ort ±SD	p
Başlangıç	(n=110) 10.4 ±2.5	(n=57) 10.1 ±2.5	(n=53) 10.7 ±2.5	0.176
1.ay	(n=102) 9.2 ±2.3	(n=54) 9.1 ±2.5	(n=48) 9.4 ±2.2	0.472
6.ay	(n=93) 6.6 ±1.6	(n=50) 6.6 ±1.8	(n=43) 6.7 ±1.5	0.640
12.ay	(n=84) 5.0 ±1.9	(n=44) 5.1 ±2.0	(n=40) 5.0 ±1.7	0.815

Tablo 3.6: Gruplara göre hemoglobin (gr/dl) düzeyinin karşılaştırılması

	Tüm olgular	COEIN	PALM	
	Ort ±SD	Ort ±SD	Ort ±SD	p
Başlangıç	11.2 ±1.5 (n=110)	11.3 ±1.4 (n=57)	11.1 ±1.6 (n=53)	0.382
1.ay	11.4 ±1.5 (n=102)	11.5 ±1.4 (n=54)	11.3 ±1.6 (n=48)	0.417
6.ay	12.2 ±1.3 (n=93)	12.2 ±1.3 (n=50)	12.1 ±1.4 (n=43)	0.613
12.ay	12.9 ±1.0 (n=84)	12.8 ±1.0 (n=44)	12.9 ±1.0 (n=40)	0.656

Tablo 3.7: Gruplara göre hemotokrit (%) düzeyinin karşılaştırılması

	Tüm olgular	COEIN	PALM	
	Ort ±SD	Ort ±SD	Ort ±SD	p
Başlangıç	33.8 ±4.3 (n=110)	34.2 ±4.3 (n=57)	33.3 ±4.4 (n=53)	0.311
1.ay	34.3 ±4.0 (n=102)	34.5 ±3.9 (n=52)	34.0 ±4.2 (n=48)	0.480
6.ay	36.9 ±3.6 (n=93)	36.9 ±3.5 (n=50)	36.8 ±3.7 (n=43)	0.887
12.ay	39.1 ±2.9 (n=84)	39.0 ±2.9 (n=44)	39.1 ±2.9 (n=40)	0.902

Tablo 3.8: Gruplara göre USG ile ölçülen endometrial kalınlığın (mm) karşılaştırılması

	Tüm olgular	COEIN	PALM	
	Ort ±SD	Ort ±SD	Ort ±SD	p
Başlangıç	9.8 ±4.7 (n=110)	9.3 ±4.5 (n=57)	10.4 ±4.8 (n=53)	0.241
1.ay	8.8 ±2.9 (n=102)	8.8 ±2.7 (n=54)	8.8 ±3.1 (n=48)	0.969
6.ay	6.6 ±2.0 (n=93)	6.4 ±1.7 (n=50)	6.8 ±2.2 (n=43)	0.398
12.ay	5.2 ±1.3 (n=84)	5.2 ±1.3 (n=44)	5.2 ±1.3 (n=40)	0.854

Birinci yıl sonunda kontrolleri tamamlanan toplam 84 olgudan 40 tanesi 'PALM' ve 44 tanesi 'COEIN' grubunda idi. Gruplar arası PBAC skorları, kanama süreleri, Hgb ve Htc değerleri ile EÇDK'ları zamana göre değişimleri karşılaştırıldı.

3.4 PBAC SKORU

Tekrarlı ölçümler yapılan tüm olgular (n=84) dikkate alındığında PBAC skorunun zamanla anlamlı şekilde azaldığı görüldü (F=227.434, p<0.001) ve bu azalma tüm zaman aralıklarında belirgin şekilde mevcuttu (tüm zaman aralıklarında p<0.001, Post hoc Bonferroni düzeltmesi). (Tablo 3.9)

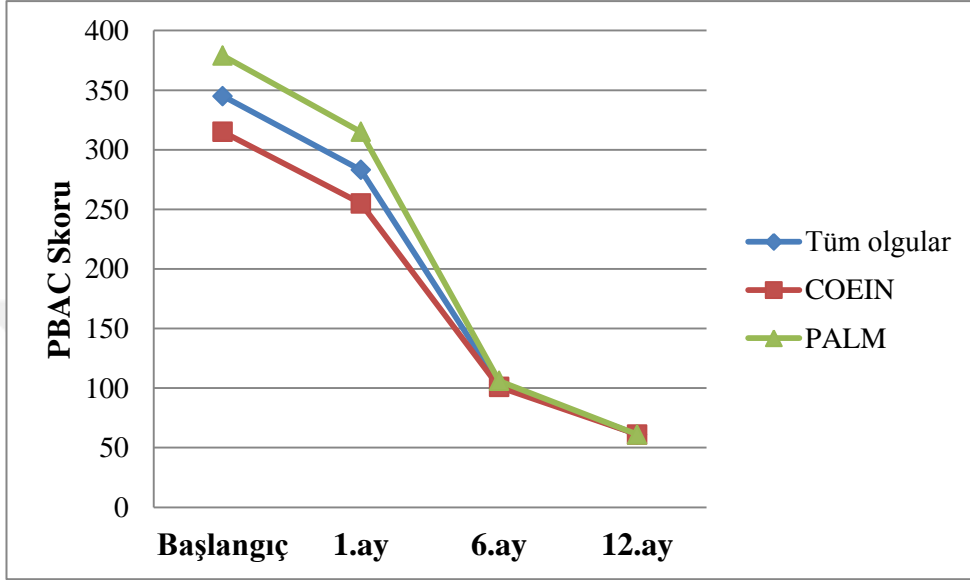
Tablo 3.9: PBAC skorunun zamana göre değişimi

	Tüm olgular (n=84)	COEIN (n=44)	PALM (n=40)
	Ort ±SD	Ort ±SD	Ort ±SD
Başlangıç	345 ±147	315 ±141	379 ±147
1.ay	283 ±141	255 ±123	315 ±154
6.ay	103 ±38	101 ±44	106 ±30
12.ay	61 ±27	61 ±31	61 ±23

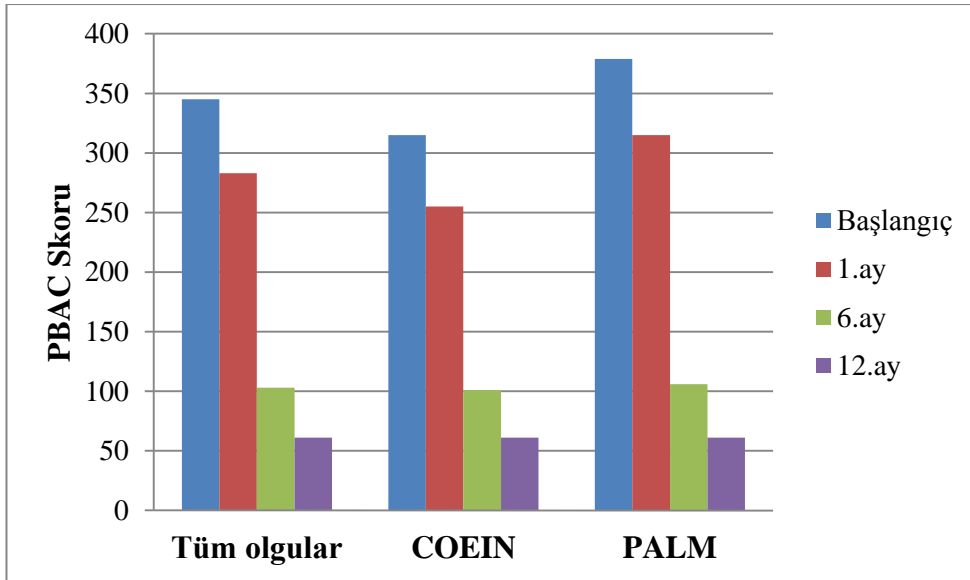
Her iki grupta da PBAC skorlarında zamanla belirgin şekilde azalma olduğu görüldü (PALM için F=123.125, p<0.001, COEIN için F=111.952, p<0.001). PBAC skorundaki değişiklik PALM-COEIN gruplarına göre ayrı ayrı

incelendiğinde bu azalmanın tüm zaman aralıklarında bir önceki zamana göre belirgin şekilde daha fazla olduğu saptandı ($p < 0.001$, her iki grupta da, post hoc Bonferroni düzeltmesi). (Tablo 3.9) (Şekil 3.2 ve 3.3)

Şekil 3.2: PBAC skorunun zamana göre değişimi – 1



Şekil 3.3: PBAC skorunun zamana göre değişimi – 2



3.5 KANAMA SÜRESİ

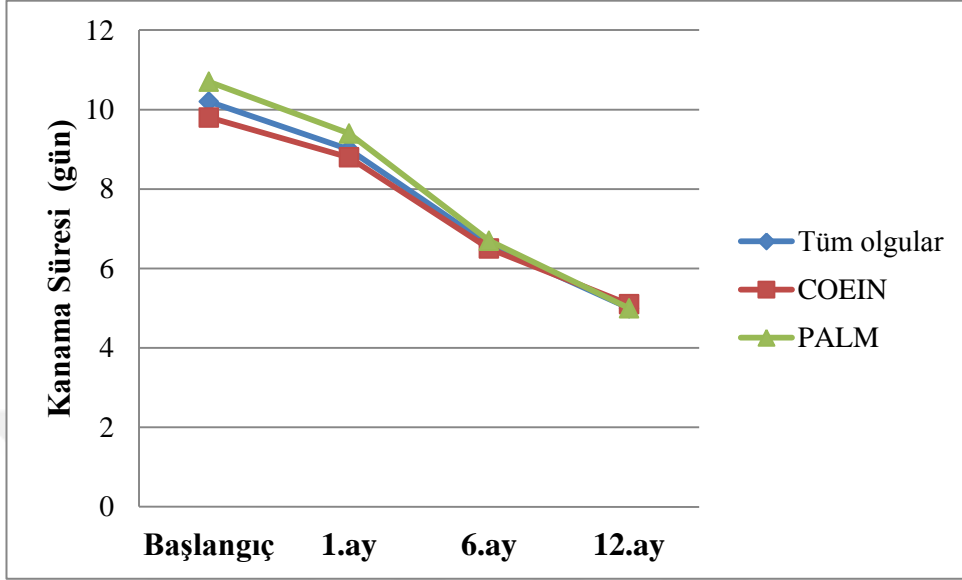
Tekrarlı ölçümler yapılan tüm olgular (n=84) dikkate alındığında zaman içinde kanama süresinde anlamlı şekilde azalma olduğu görüldü (F=158.248, p<0.001) ve her bir zaman aralığında bir önceki zaman göre bu azalmanın belirgin olduğu saptandı (tüm zaman aralıklarında p<0.001, post hoc Bonferroni düzeltmesi). (Tablo 3.10)

Tablo 3.10: Menstruel kanama süresinin zamana göre değişimi

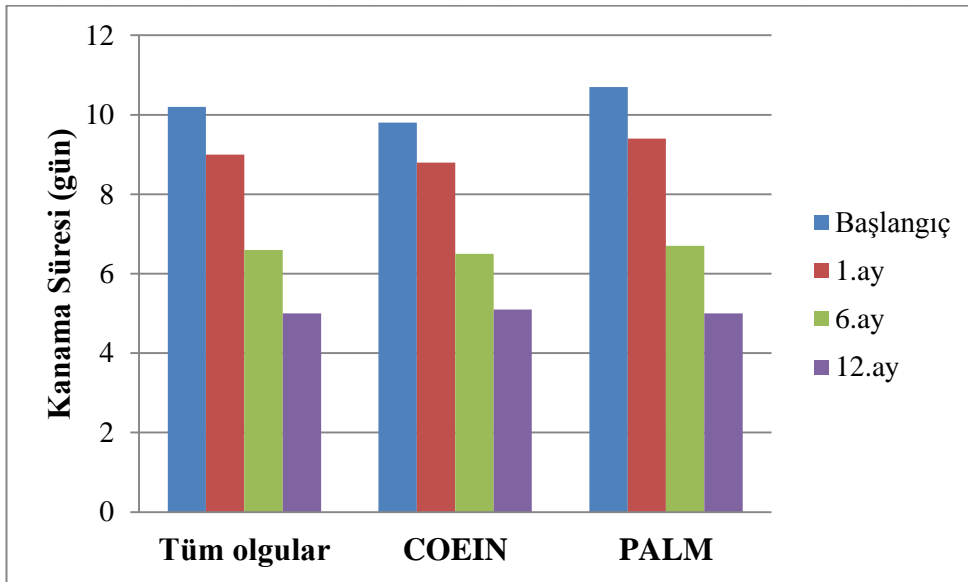
	Tüm olgular (n=84)	COEIN (n=44)	PALM (n=40)
	Ort ±SD	Ort ±SD	Ort ±SD
Başlangıç	10.2 ±2.6	9.8 ±2.4	10.7 ±2.6
1.ay	9.0 ±2.3	8.8 ±2.3	9.4 ±2.3
6.ay	6.6 ±1.7	6.5 ±1.8	6.7 ±1.5
12.ay	5.0 ±1.9	5.1 ±2.0	5.0 ±1.7

PALM ve COEIN gruplarında zamana göre değişim ayrı ayrı incelendiğinde her iki grupta da zaman göre anlamlı bir değişim olduğu ve kanama süresinin belirgin şekilde azaldığı görüldü (etyolojisi bilinmeyen COEIN grubunda F=62.760, p<0.001; etyolojisi bilinende PALM grubunda F=99.684, p<0.001). Bu azalma her iki grupta da tüm zaman aralıklarında bir önceki zaman aralığına göre anlamlı şekilde daha fazla idi (her iki grupta da p<0.001, post hoc Bonferroni düzeltmesi). (Tablo 3.10) (Şekil 3.4 ve 3.5)

Şekil 3.4: Menstruel kanama süresinin zamana göre değişimi – 1



Şekil 3.5: Menstruel kanama süresinin zamana göre değişimi – 2



3.6 HEMOGLOBİNDÜZEYLERİ

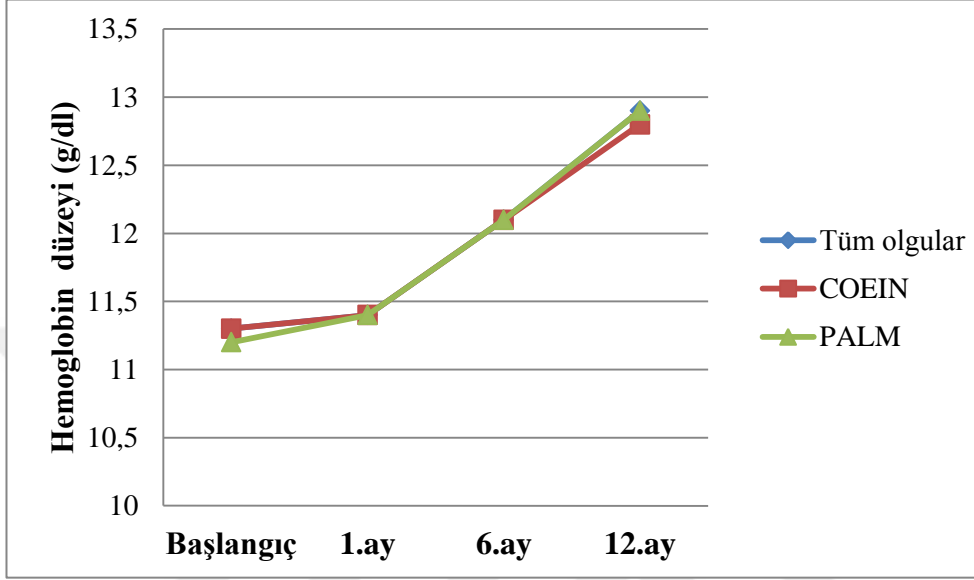
Tekrarlayan ölçüm yapılan tüm olgular (n=84) dikkate alındığında Hgb düzeylerinde zamana göre değişimde belirgin derecede artış meydana geldiği saptandı (F=106.555, p<0.001). Post hoc Bonferroni düzeltmesine göre incelendiğinde ise başlangıç ile 1.ay arasında Hgb düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemekle birlikte (p=0.042), 6.ayda Hgb düzeyinin 1.aya göre, 12.ayda ise 6.ay'a göre anlamlı düzeyde arttığı görüldü (p<0.001).(Tablo 3.11)

Tablo 3.11: Hemoglobin düzeyinin zamana göre değişimi

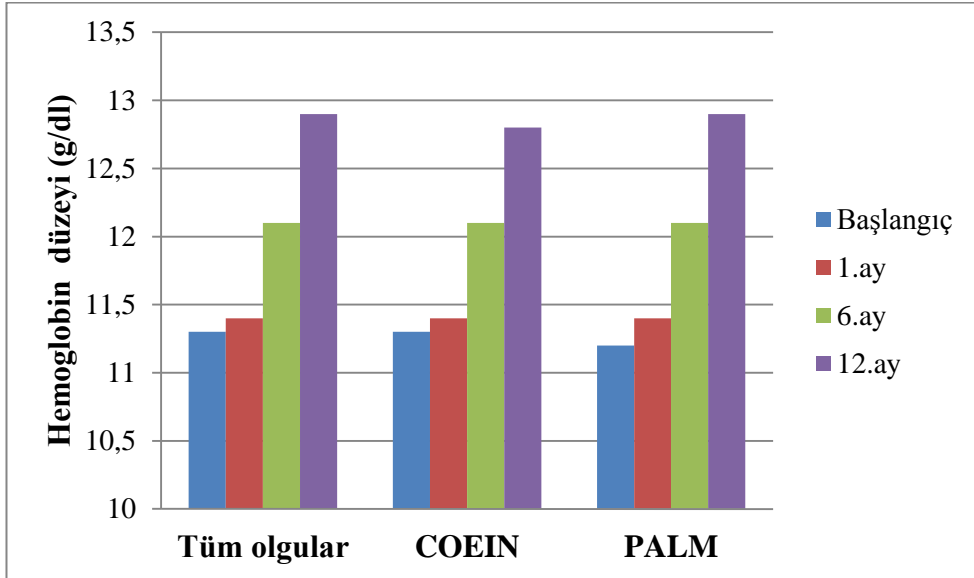
	Tüm olgular (n=84)	COEIN (n=44)	PALM (n=40)
	Ort ±SD	Ort ±SD	Ort ±SD
Başlangıç	11.3 ±1.4	11.3 ±1.4	11.2 ±1.5
1.ay	11.4 ±1.4	11.4 ±1.3	11.4 ±1.4
6.ay	12.1 ±1.4	12.1 ±1.3	12.1 ±1.4
12.ay	12.9 ±1.0	12.8 ±1.0	12.9 ±1.0

Hgb düzeyindeki değişim PALM-COEIN gruplarında ayrı ayrı incelendiğinde her iki grupta da zamanla belirgin şekilde arttığı gözlemlendi (etyoloji bilinmeyen COEIN grubunda F=57.203, p<0.001; etyoloji bilinen PALM grubunda F=49.515, p<0.001). Her iki grupta da bu artışın 1.ayda belirgin değildi (etyoloji bilinmeyen grupta p=0.937, etyoloji bilinen grupta p=0.139), ancak 6.ayda 1.aya göre, 12.ayda da 6 aya göre Hgb düzeylerindeki artış belirgin idi (her iki grupta da p<0.001). (Tablo 3.11) (Şekil 3.6 ve 3.7)

Şekil 3.6: Hemogloblin düzeyinin zamana göre değişimi – 1



Şekil 3.7: Hemogloblin düzeyinin zamana göre değişimi – 2



3.7 HEMOTOKRİT DÜZEYLERİ

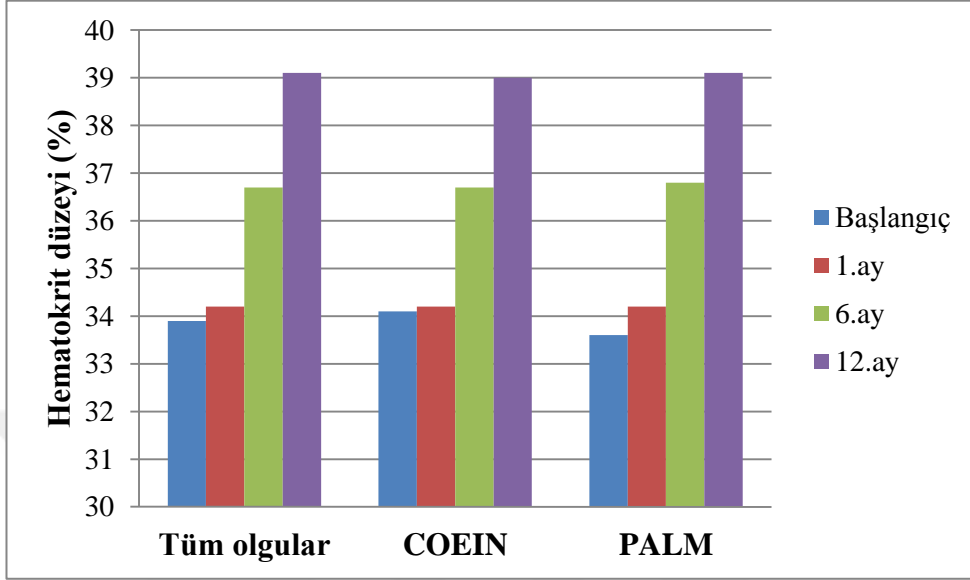
Tekrarlı ölçüm yapılan tüm olgular (n=84) dikkate alındığında Htc düzeyinin zamanla anlamlı şekilde artış gösterdiği saptandı (F=154.340, p<0.001). Bu artış Post hoc Boferroni düzeltme testine göre incelendiğinde, başlangıç ile 1.ay arasındaki Htc değerlerinde değişiklik anlamlı değilken (p=0.565), 6.ayda ve 12.ayda bir önceki ölçüme göre anlamlı yükselme olduğu görüldü (p<0.001).(Tablo 3.12)

Tablo 3.12: Hemotokrit düzeyinin zamana göre değişimi

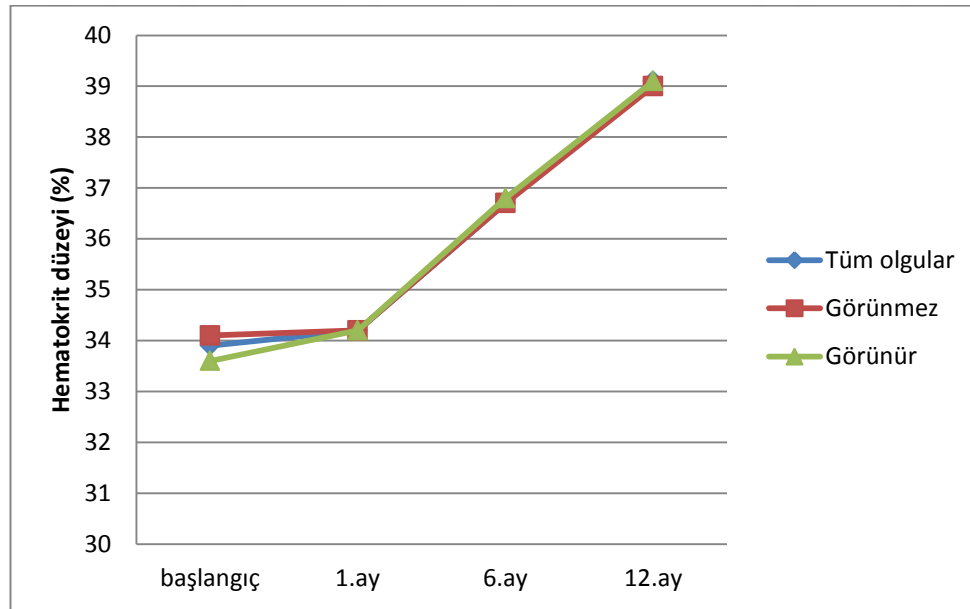
	Tüm olgular (n=84)	COEIN (n=44)	PALM (n=40)
	Ort ±SD	Ort ±SD	Ort ±SD
Başlangıç	33.9 ±4.0	34.1 ±4.0	33.6 ±4.1
1.ay	34.2 ±3.7	34.2 ±3.5	34.2 ±3.9
6.ay	36.7 ±3.6	36.7 ±3.5	36.8 ±3.8
12.ay	39.1 ±2.9	39.0 ±2.9	39.1 ±2.9

Htc düzeylerindeki artış hem PALM grubunda hem de COEIN grubunda belirgin idi (etyoloji bilinmeyen COEIN grubunda F=93.265, p<0.001; etyoloji bilinen PALM grubunda F=64.827, p<0.001). Bu artışın hangi zaman aralığında anlamlı olduğunu saptayabilmek amacıyla yapılan post hoc düzeltmede, Htc düzeylerinde her iki grupta da 1.ayda anlamlı bir değişiklik olmadığı (etyoloji bilinmeyen COEIN grubunda p=1.000, etyoloji bilinen PALM grubunda p=0.229) ancak daha sonraki zaman aralıklarında belirgin olarak yükselme olduğu görüldü (her iki grupta da p<0.001). (Tablo 3.12) (Şekil 3.8 ve 3.9)

Şekil 3.8: Hemotokrit düzeyinin zamana göre değişimi – 1



Şekil 3.9: Hemotokrit düzeyinin zamana göre değişimi – 2



3.8 ENDOMETRİAL KALINLIK

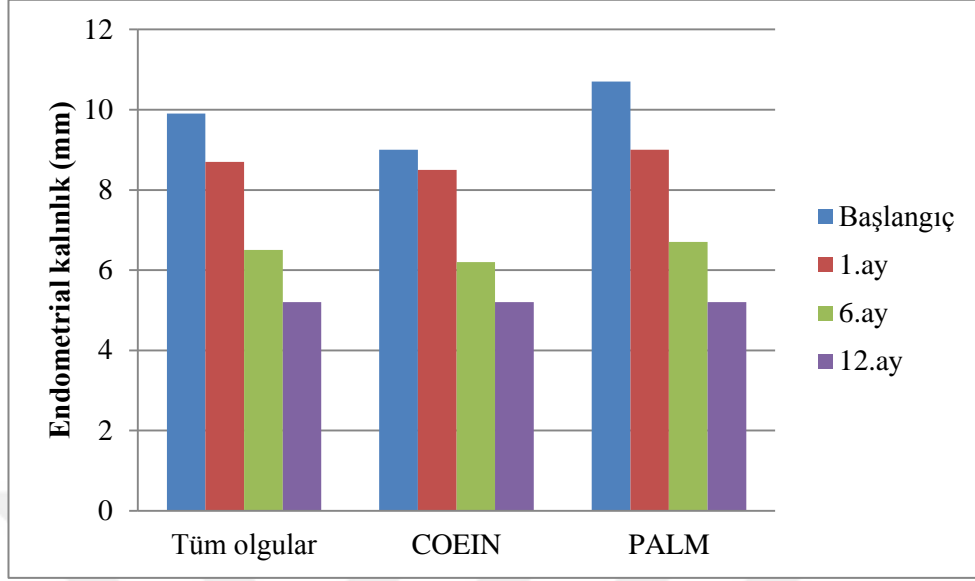
Tekrarlayan ölçümlerde endometrial kalınlığın zamanla belirgin şekilde azaldığı saptandı ($p<0.001$, $F=87.871$). Bu azalma her zaman aralığında da anlamlı idi (başlangıçla 1.ay arasında $p=0.001$, 1.ay ile 6.ay arasında $p<0.001$, 6.ay ile 12.ay arasında $p<0.001$; post hoc Bonferroni düzeltmesi). (Tablo 3.13)

Tablo 3.13: Endometrial kalınlığın zamana göre değişimi

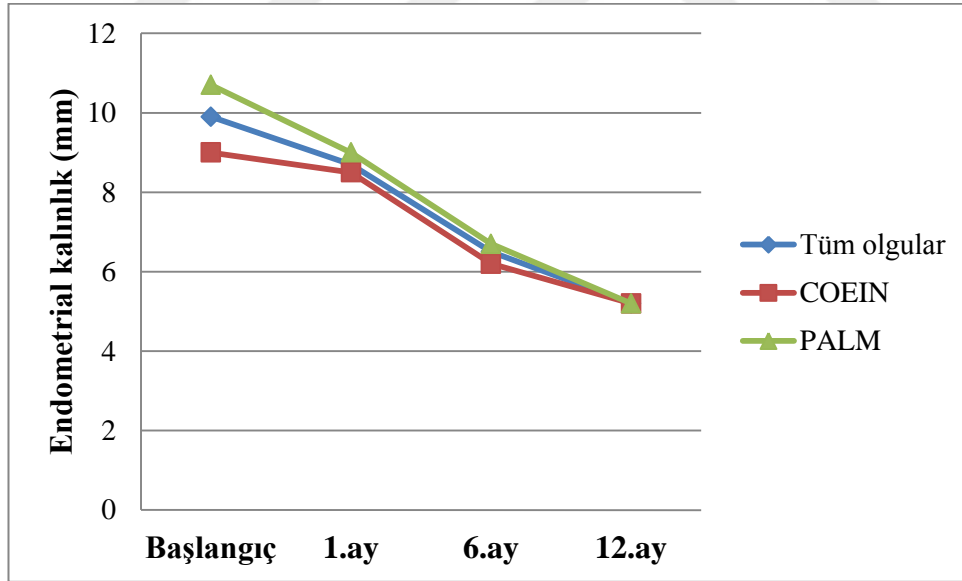
	Tüm olgular (n=84)	COEIN (n=44)	PALM (n=40)
	Ort \pmSD	Ort \pmSD	Ort \pmSD
Başlangıç	9.9 \pm 4.4	9.0 \pm 4.3	10.7 \pm 4.3
1.ay	8.7 \pm 2.8	8.5 \pm 2.6	9.0 \pm 3.0
6.ay	6.5 \pm 2.0	6.2 \pm 1.6	6.7 \pm 2.3
12.ay	5.2 \pm 1.3	5.2 \pm 1.3	5.2 \pm 1.3

Gruplara göre (PALM ve COEIN) endometrial kalınlığın zaman içindeki değişimi incelendiğinde ise her iki grupta da endometrial kalınlığın zaman içinde azaldığı saptandı (etyoloji bilinmeyen COEIN grubunda $F=35.457$, $p<0.001$; etyoloji bilinen PALM grubunda $F=56.656$, $p<0.001$). Bu azalmanın hangi zaman aralığında anlamlı olduğunu belirlemek amacıyla yapılan Post hoc Bonferroni düzeltme analizinde analizde etyoloji bilinmeyen COEIN grubunda başlangıç ile 1.ay arasında endometrial kalınlık benzer iken ($p=1.000$) daha sonraki zaman aralıklarında endometrial kalınlığın belirgin şekilde azaldığı görüldü ($p<0.001$). Etyoloji bilinen PALM grubunda ise endometrial kalınlık tüm zaman aralıklarında belirgin şekilde azalmakta idi (başlangıç ile 1.ay arası $p=0.001$, 6.ay ile 1.ay arası ve 12.ay ile 6.ay arası $p<0.001$). (Tablo 3.13) (Şekil 3.11 ve 3.12)

Şekil 3.11: Endometrial kalınlığın zamana göre değişimi – 1



Şekil 3.12: Endometrial kalınlığın zamana göre değişimi – 2



Yüz on olgu ile başlanan çalışmamızda 4 (% 3,6) olgu takibi bıraktığı için çalışmadan çıkarıldı. Bir (% 0,9) olgu gebelik istemi nedeni ile rahim içi sistemini çektirmişti. Bir (% 0,9) olguda akut pelvik inflamatuvar hastalık saptanması ve 1 (% 0,9) olguda ağır menstruel kanamanın şiddetli devam

etmesi üzerine rahim içi sistemleri çekilmişti. 3 (% 2,7) olgu 1. ay kontrolünde kendi istekleri doğrultusunda çıkarılmıştı. Bir (% 0,9) olguda ise 6. ay kontrolünde pozitif gebelik testi saptanması üzerine rahim içi sistemi çekilmişti. Ancak takip süresince toplam 7 (% 6,3) olguda rahim içi sistem disloke olurken, 9 (% 8,1) olguda ise atılmıştır. Ayrıca 1. ay, 6. ay ve 12. ay kontrollerinde ek şikayetleri olan hastaların sayıları ve oranları da Tablo 3.14’de sunulmuştur.

Tablo 3.14: Ağır Menstruel Kanama tanısı ile tedavi amaçlı Mirena® uygulanan hastaların takip süresince ek şikâyetleri

Ek Şikayet Tipi	1. ay n (%)	6. ay n (%)	1. yıl n (%)
Pelvik ağrı	28 (57)	12 (41)	8 (25)
Dismenore	6 (12)	6 (20)	5 (16)
Disparoni	6 (12)	3 (10)	7 (22)
Mastalji	1 (2)	3 (10)	3 (9,5)
Kilo değişikliği	2 (4)	0	0
Vajinal akıntı	1 (2)	2 (7,5)	2 (6)
Ruh hali değişikliği	1 (2)	0	2 (6)
Baş ağrısı	3 (6)	1 (4)	3 (9,5)
Cilt problemleri	1 (2)	2 (7,5)	2 (6)
Toplam	49 (100)	29 (100)	32 (100)

Mirena® uygulandıktan sonra 1. ay kontrolünde 4 olguda RİS’nin disloke veya atılmış olduğu görüldü. Bunlardan 3’ü PALM, yani belirlenmiş bir patolojisi olan grupta idi. 6.ay kontrolünde de yine disloke olan veya atılan toplam 8 RİS’den 6’sı PALM grubunda olmasına rağmen fark her iki zamanda da istatistiksel olarak anlamlı değildi sırasıyla; $p=0.290$, $p=0.140$). 12.ayda ise disloke olan veya atılan 4 olgudan 2’si PALM grubunda 2’si ise COEIN grubunda idi ($p=0.926$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa dahi, ilk 6 aydaki disloke olan veya atılan RİS oranı saptanabilir bir patolojisi olan grupta daha fazla olmasına rağmen 12.ayda oranların eşit olması bu süre içinde saptanabilir patolojinin ortadan kalkması

nedeniyle açıklanabilir.

1.ayda disloke olan veya atılan 4 RIS'dan üçünde myom mevcut (3/31) idi ($p=0.096$), 6 ayda ise disloke olan/atılan 8 olgudan 5'inde myom mevcut (5/32) iken ($p=0.106$), 12.ayda ise 4 olgudan sadece 1'inde myom (1/25) mevcut idi ($p=0.877$). Myom varlığının Mirena[®]'nın dislokasyonu veya atılmasına anlamlı bir etkisinin olmadığı söylenebilir.



4. TARTIŞMA

Anormal uterin kanamalar jinekoloji polikliniğinde en sık karşılaşılan şikâyetlerden biridir ve olguların büyük bir kısmı reproduktif çağdadır. Anormal uterin kanamalar kadınların sosyal hayatını olumsuz yönde etkiler ve demir eksikliği anemisi gibi ek medikal problemlere yol açar.(19,20)

Perimenapozal çağdaki kadınlar için bile fertilitelerinin ve uteruslarının korunması psikolojik açıdan önemlidir. Pekçok kadın bu nedenle öncelikle konservatif tedavileri tercih eder. Etkili çözüm üreten ancak geri dönüşümlü ve yan etkileri en az olan tedavi arayışı klinisyenleri bu alanda birçok araştırmaya yöneltmiştir. LNG-RİS jinekolojide son yıllardaki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmalar LNG-RİS'in güçlü kontrasepsiyon etkinliğinin yanında; ağır menstruel kanama, endometrial hiperplaziler, hormon replasman tedavisi, endometriosis, adenomiyosis gibi klinik durumlarda da etkili tedavi sağladığını göstermiştir. (9,19,20,74,75,87-89,93) Ayrıca dismenore, premenstruel semptomlar ve pelvik enfeksiyonlar üzerinde azaltıcı etkisi ve etkilerinin araç çıkarıldıktan sonra kaybolması ve endometrial atrofi gelişen kadınlarda bile 3 ay içinde menstruel siklusun yeniden başlaması önemli avantajlarıdır.(7,11,12)

LNG-RİS uterusda lokal olarak etki ettiğinden daha az sistemik hormonal yan etki oluşturmakta ve endometriumda daha yüksek doza ulaşarak etkisi artmaktadır. Esas olarak etkisini endometriumda atrofi oluşturup östrojene cevabı azaltarak gösterir. Bununla birlikte levonorgestrelin prostaglandinler ve diğer sitokinler üzerinde azaltıcı etkisi de hem kanamayı azaltmada hem de dismenore ve premenstruel semptomları gidermede etkilidir.(11,12)

Mirena, 100'ün üzerinde ülkede ağır menstruel kanama tedavisinde kullanılmaktadır.(75) Bu konuda tüm dünyada birçok çalışma yapılmış ve LNG-RİS'in diğer hormonal ve non-hormonal tıbbi tedavi seçeneklerinden daha başarılı olduğu gösterilmiştir.(5,6) Çin'de yapılan bir çalışmada LNG-RİS yerleştirilmesinden sonraki 2 yıl içinde menstruel kan kaybında % 98 azalma olduğu gösterilmiştir.(76) Lethaby ve ark. 5 değişik grupta yaptıkları çalışmada Mirena'yı; NSAID, traneksamik asit, oral norethisteron ve danazol ile menora

tedavisindeki etkisi açısından karşılaştırmışlar ve 3 ay sonunda Mirena grubunda kanama % 94 azalırken bu oran oral norethisteron'da % 83, traneksamik asit'te % 44, NSAID (flurbiprofen)'de % 21, danazol'de % 86 olarak bulunmuştur.(6,7,13,63,64) LNG-RİS veya histerektomiye randomize edilmiş ağır menstruel kanamalı kadınları karşılaştıran 5 yıllık bir Finlandiya çalışmasında tedavi grupları arasında hayat kalitesi ve memnuniyet ölçüleri benzer bulunmuştur.(77) Diğer bir çalışmada ise Mirena ile Transservikal Endometrial Rezeksiyon (TCRE) karşılaştırılmış ve 1. yıl sonunda kanama miktarının Mirena ile % 90, TCRE ile % 98 azaldığı bulunmuştur.(101) Bu çalışmaları karşılaştırmanın tek sınırlaması ise ortak bir menstruel kanama değerlendirme parametresinin kullanılmamış olmasıdır.

Bizim çalışmamızda da 12 aylık takibi tamamlayan 84 olguda ortalama PBAC skorunun %82 oranında azaldığı görüldü. Ayrıca 1., 6. ve 12. ay PBAC skorlarının zamanla anlamlı şekilde azaldığı ve yine bu azalmanın tüm zaman aralıklarında bir önceki zamana göre belirgin şekilde azalmaya devam ettiği görüldü. Benzer şekilde 'PALM' yani görüntüleme yöntemleri ve/veya histopatolojik olarak saptanabilir lezyonu olan grupta ve 'COEIN' yani objektif olarak saptanabilen bir patolojisi olmayan gruplar da kendi içinde değerlendirildiğinde PBAC skorlarının zamanla belirgin şekilde azaldığı ve bu azalmanı tüm zaman aralıklarında belirgin olarak mevcut olduğu görüldü.

Mirena®'nın en önemli etkisi endometriumda atrofi oluşturmalarıdır. Uterusta lokal levonorgestrel salınımı endometriumda hızlı ve dramatik değişikliklere neden olur. Morfolojik özellikler stromanın yüksek oranda desidualizasyonu ile birlikte lökosit infiltrasyonu, atrofik glandüler yüzey epitelyumu ve damarlanmada değişikliklerdir. Epitelyal glanduların sekretuar aktiviteleri kaybolur ve endometriumun proliferatif aktiviteleri inhibe olur. Bu endometriumun fonksiyonel tabakasında incelmeye ile sonuçlanır.(71) Ancak Mirena® yerleştirildikten sonraki ilk aylarda desidualize stromalar yapıları arasında hala sekretuar endometrium görülür.(8,9) İlk aylardaki bu düzensiz yapılanma lekelenmelerin ilk aylarda sık görülmesinin de nedenidir. Kullanım uzadıkça morfolojik değişiklikler endometriumda daha düzenli dağılım gösterir. Böylece zamanla endometrial kalınlık azalır ve buna bağlı kanama süreleri azalır.

Bizim çalışmamızda tüm olguların menstruel kanama sürelerinde zaman içinde belirgin azalma olduğu ve bu azalmanın her bir zaman aralığında devam ettiği görüldü. Benzer şekilde ‘PALM’ ve ‘COEIN’ grupları da kendi içinde değerlendirildiğinde kanama sürelerinin zamanla belirgin şekilde azaldığı ve azalmanın tüm zaman aralıklarında belirgin şekilde mevcut olduğu saptandı. Benzer istatistiksel anlamlılık ve düşüş oranları endometrial hiperplazi olgularında ve kanama bozukluğu olan hasta gruplarında da gösterilmiştir.(102, 103)

Endometrium kalınlığında azalmanın da zamanla belirgin olduğu saptandı. Ayrıca bu azalma belirlenmiş zaman aralıklarında da anlamlı idi. Gruplara göre (PALM ve COEIN) endometrial kalınlığın zaman içindeki değişimi incelendiğinde ise her iki grupta da endometrial kalınlığın zaman içinde azaldığı saptandı. Bu azalmanın hangi zaman aralığında anlamlı olduğunu belirlemek amacıyla yapılan Post hoc Bonferroni düzeltme analizinde ‘COEIN’, yani görüntüleme yöntemleri ve/veya histopatolojik olarak saptanabilir bir patoloji olmayan grupta başlangıç ile 1.ay arasında endometrial kalınlık benzer iken, daha sonraki zaman aralıklarında endometrial kalınlığın belirgin şekilde azaldığı görüldü. Objektif olarak saptanabilen bir patolojisi olan ‘PALM’ grubunda ise endometrial kalınlık tüm zaman aralıklarında belirgin şekilde azalmakta idi

Lekelenme ‘spotting’ tarzında kanama literatürde ilk aylarda Mirena®’nın en sık yan etkisi olarak belirtilmektedir.(7) Bunun nedeni daha önce de anlatıldığı gibi levonorgestrelin ilk aylarda endometriumda homojen dağılmaması ve yer yer atrofi odakları ve damarsal değişiklikler yaparak düzensiz dökülmeler oluşturmasıdır.(8,9) Mirena®’nın uzun dönemde bir diğer klinik etkisi ise amenore yapmasıdır. Literatürde bu oran 1. yılda % 15-35 olarak belirtilmiştir, ancak kullanım süresi uzadıkça % 60'lara kadar artar.(7,11,79,80) Hasta bu konuda yeterince bilgilendirilmezse amenore tedaviyi bırakmanın en sık nedeni olabilir. Hastalar adet görmediklerinde gebe kalma veya menapoza girme kaygısıyla geri dönmektedirler. Hastalar LNG-RİS takılırken bu konuda detaylı olarak bilgilendirilmeli ve adet görmemelerinin gebelik veya over yetersizliği belirtisi olmadığı anlatılmalıdır. Birkaç yıldır amenoreik olan kadınlarda dahi aracın çıkartılmasından sonra birkaç ay içinde normal menstruasyon görülür.

Kadınlara LNG-RİS'in kontraseptif etkisinin tamamen geri dönüşlü olduğu ve fertilitenin araç çıkarıldıktan sonra hemen geri döneceği anlatılırsa amenore nedeniyle tedaviyi bırakma oranı azalır.(15,35,57) Çalışmamızda 1.ve 6. ayda normal lokalizasyonlu LNG-RİS'i olan olguların yaklaşık % 60'ında intermenstruel kanama izlenirken bu oran 12.ayda % 3 gibi çok düşük bir değere gerilemişti. Ayrıca hiçbir olgu İMK nedeni ile tedavisini sonlandırmadı. Bu araç yerleştirilmeden önce hastanın olası yan etkiler açısından bilgilendirilmesinin etkinliği artırdığı tesbit edildi. 12 aylık takibi tamamlayan 84 olgudan 10'unda (% 12) amenore gelişmiştir. Bizim oranımız popülasyon temelli çalışmalara göre (yaklaşık % 20-35) düşük olsa da (79,80), bu konuda belirgin uç sonuçlarda belirtilmiştir. Örneğin Grigrieva ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu oran % 40 olarak bulunmuşken, Mercoria ve ark.'ının yaptıkları çalışmada ise % 5,3 olarak bulunmuştur.(91,104) Diğer taraftan çalışmamızda 62 (% 73,8) olgu ise normal menstruel özelliklerine kavuşmuştur.

Ağır menstrüel kanamalı, reproduktif çağıdaki kadınlarda anemiye neden olabileceği gibi var olan anemiyi daha da şiddetlendirebilir.(19,20) Ülkemizde demir eksikliği anemisinin prevalansı üzerine yapılmış geniş çaplı bir araştırma yoktur. Ancak DSÖ'nün raporlarına göre Türkiye'de gebe olmayan kadınların % 20 – 40'ında demir eksikliği anemisinin olduğu tahmin edilmektedir (100). Bizim çalışmamızda ise ağır menstrüel kanamalı kadınların tanı anında 38(% 65)'i anemikti (Hgb<12 gr/dl). LNG-RİS'in menstrüel kanama miktar ve süresini azaltmasının önemli bir etkisi de hastaların normal Hgb ve Htc değerlerine ulaşmalarına yardımcı olmasıdır.(105) Bu durum bizim çalışmamızda da kanıtlamıştır. Birinci yıl sonunda olguların Hgb ve Htc değerlerinde belirgin bir artış görülmüştür. Ancak bu artış beklenildiği üzere uygulamadan 1 ay sonra başlamıştır ve her iki grupta da anlamlı artış meydana gelmiştir.

Mirena® uygulanan hastaların takip süresince en fazla rahatsız olduklarını belirttikleri durumlar sırasıyla pelvik ağrı, dismenore ve disparoni oldu. Pelvik ağrı ve dismenore şikâyeti takip sürecinde azaldı ancak disparoninin 12. ay takibinde artış gösterdiği görüldü. Şidetli pelvik ağrı tarifleyen 1 hastada ise LNG-RİS 1. ayda çıkarıldı. Bunların yanında Mirena®'nın salgıladığı levonorgestrelin sistemik dolaşıma karışan miktarı düşük olmakla beraber

sistemik hormonal yan etkilere neden olabilir. Mastalji, kilo artışı, ödem başta olmak üzere nadiren hirsutismus, akne, başağrısı gibi semptomlar da bildirilmiştir.(95) Çalışmamızda bu yan etkiler çeşitli zamanlarda düşük sayılarda görülmüş ancak hiçbiri tedaviyi bırakma endikasyonu olmamıştır.

Mirena® uygulanan olgularda dislokasyon ve atılım nedeni ile başarısızlık oranları % 0-20 arasında değişmektedir.(23,91,104,106) Zapata ve ark'nın 2010 yılında yaptıkları sistematik derlemede leiomyomları olanlarda dislokasyon ve atılım oranlarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.(106) Çalışmamızda dislokasyon (n=7) ve atılım (n=9) nedeni ile tedaviye devam edemeyenlerin oranı % 15 olarak hesaplanmıştır. Bu oran literatür ile uyumludur. Disloke olan veya atılan Mirena® oranı PALM, yani görüntüleme yöntemleri veya histopatolojik olarak saptanabilen bir patoloji olan grupla ve COEIN, yani belirgin bir patoloji saptanamayan gruplar arasında benzerdi. Aynı şekilde myom varlığının da Mirena®'nın disloke olması veya atılmasına etkisi saptanmadı.

AMK'lı hastaların tedavisinde LNG-RİS'lerin kullanımı son 10 yılda giderek artmakta ve bu konudaki tecrübeler giderek daha fazla paylaşılmaktadır. Ortak görüş bu cihazın AMK sıklığını, şiddetini ve süresini azaltacağı, beraberinde dismenore ve premenstruel semptomlarda rahatlama yaratacağı ve ek olarak iyi bir kontraseptif etkinlik sağlayacağı şeklindedir. Ancak aracın hangi hasta gruplarında ne kadar etkin olduğu bilinmemektedir. Ayrıca terminoloji ve tanımlar üzerinde devam eden sıkıntılar nedeni ile de sağlıklı karşılaştırmalar yapılamamaktadır.(16,17). Biz de bu nedenle çalışmamızda AUK sınıflaması için FIGO tarafından 2011 yılında önerilen ve AUK'lı olguların daha objektif sınıflandırılmasını sağlayan PALM-COEIN Sınıflama Sistemi'ni ve AMK tanım ve şiddetini daha objektif olarak belirlemek için de Higham'ın orijinal Görsel Menstruel Kanama Değerlendirme Kartlarını (Pictorial Blood Assessment Chart -PBAC) kullandık. LNG-RİS'in 1 yıllık takip süresince PALM ve COEIN gruplarında PBAC skoru, kanama süresi ve endometrial kalınlıkta zamanla istatistiksel olarak belirgin azalma ve Hgb ile Htc değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artma belirledik. Kriplani ve ark.'nın yaptıkları ancak sayı ve etyoloji çeşitliği açısından bizim

çalışmamızdan daha kısıtlı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmişti.(23)

Çalışmamız AUK'lı olgularda altta yatan neden ister görüntüleme yöntemleri ve/veya histopatolojik olarak gösterilmiş, isterse gösterilememiş olsun Mirena®'nın oldukça etkin bir tedavi yöntemi olduğunu tesbit edilmiştir. Ancak incelememizin retrospektif olması çalışmamızın kısıtlamalarından biridir. 2011 yılında önerilen bu yeni sınıflama sistemine göre olguların prospektif olarak sınıflandırılması ve çalışmaların planlanmasına ihtiyaç vardır. Çalışmamızın diğer bir zayıf noktası ise etiyojisinde adenomyozis, herediter kanama bozukluğu veya iatrojenik bir neden bulunan ağır menstruel kanamalı olgumuzun bulunmamasıdır. Gruplar içinde de etiyojiye yönelik sayısal bir homojenite yoktur. Bunların nedeni Mirena® ile tedavinin henüz yeni bir yöntem olması ve etkinin uzun sürede görülmesi nedeni ile hastalara ulaşmada zorluk yaşanmasıdır. Ancak klinisyen ve araştırmacıların ortak bir terminoloji ve sınıflama sistemi kullanmaları ile bu problemler rahatça aşılabilir.

5. SONUÇ

1. Anormal uterin kanamalar reproduktif çağıdaki kadınlarda sosyal ve psikolojik problemler yanında demir eksikliği anemisi gibi medikal problemlere yol açmaktadır.
2. FIGO 2011 yılında anormal uterin kanamalarda ortak bir terminoloji ve sınıflama sisteminin kullanılmasının önemini belirtmiş ve PALM–COEIN Sınıflama Sistemi'ni sunmuştur.
3. Mirena® yüksek kontraseptif etkinliği yanı sıra lokal progesteron salınımı sayesinde endometriumda zaman içinde atrofik değişiklikler oluşturmakta ve bu nedenle ağır menstrüel kanamaların tedavisinde de kullanılmaktadır.
4. AUK'lı olgularda Mirena® uygulandıktan 1 yıl sonra menstruel kanama miktarı, süresi ve endometrium kalınlığında belirgin azalmanın yanısıra, Hgb ve Htc düzeylerinde de anlamlı artış sağlamıştır.
5. Mirena®'nın ağır menstrüel kanamada diğer pek çok medikal ve cerrahi yöntemden daha başarılı olduğu ve yan etkisinin daha az olduğu belirtilmektedir ancak etyolojiye yönelik yapılmış karşılaştırmalı yeterli sayıda çalışma yoktur veya veriler karşılaştırılamamaktadır.
6. Anormal uterin kanamalarda tedavi protokollerinin etkinliğinin yeterince değerlendirilebilmesi için ortak terminoloji ve sınıflama sistemi ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Coulter A, Bradlow J, Agass M, Martin – Bates C, Tulloch A. Outcomes of referrals to gynaecology outpatient clinics for menstrual problems: an audit of general practice records. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 Aug, 98 (8): 789 – 796.
2. Prentice A. Medical management of menorrhagia. *West J Med.* 2000 Apr; 172 (4): 253–5.
3. Wren, BG. Dysfunctional uterine bleeding. *Aust Fam Physician* 1998 May; 27 (5): 371 – 7.
4. Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf.* 2004; 27 (2): 75 – 90.
5. 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. *BJOG.* 1998 Jun; 105 (6): 592 – 8.
6. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Mar;164(3):879-83.
7. Backman T. Benefit-risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drug Saf.* 2004;27(15):1185-204.
8. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol.* 1986;5(3):235-41.
9. Jones RL, Critchley HO. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod.* 2000 Aug;15 Suppl 3:162-72.
10. Phillips V, Graham CT, Manek S, McCluggage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology. *J Clin Pathol.* 2003 Apr;56(4):305-7.
11. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med.* 2001 Dec;19(4):355-63.
12. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 May;104(5):614-6.
13. Bednarek PH, Jensen JT. Safety, efficacy and patient acceptability of the contraceptive and non-contraceptive uses of the LNG-IUS. *Int J Womens Health.* 2010 Aug; 9(1):45-58.

14. Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril*. 2008 Dec; 90 (6): 2269 – 80. Epub 2008 Feb 6.
15. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG. Abnormal uterine bleeding: getting our terminology straight. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Dec; 19 (6): 591 – 5.
16. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113:3–13.
17. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M; Writing Group for this Menstrual Agreement Process. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril*. 2007 Mar; 87 (3): 466 – 76.
18. Hickey M, Fraser IS. Clinical implications of disturbances of uterine vascular morphology and function. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000 Dec;14(6):937-51.
19. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet*. 2001 Jan 27; 357(9252): 293 – 8.
20. Shaw RW. Assessment of medical treatments for menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994 Jul; 101 Suppl 11: 15 – 8.
21. Vereide AB, Kaino T, Sager G, Arnes M, Ørbo 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. *Gynecol Oncol*. 2006 May; 101 (2): 214 – 23. Epub 2005 Dec 1.
22. Maia H Jr, Maltez A, Coelho G, Athayde C, Coutinho EM. Insertion of mirena after endometrial resection in patients with adenomyosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003 Nov; 10 (4): 512 – 6.
23. Kriplani A, Awasthi D, Kulshrestha V, Agarwal N. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Jan;116(1):35-8. Epub 2011 Sep 28
24. Atasu T, Şahmay S. *Jinekoloji*. 2 Baskı 2001. Nobel Tıp Ktb. Bölüm 10; syf: 153-68, Bölüm 31; syf: 453 – 463.
25. Çiçek N, Mungan T. *Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji* 2007.Güneş Ktb. Kısım 5, Bölüm 85; syf: 833 – 85, Bölüm 86; syf: 965 – 973.
26. Beksaç S, Hassa H, Ayhan A. *Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji*. 2006.Nobel Tıp Ktb.Cilt 1. Bölüm 3a, syf: 65 – 83, Bölüm 3b, syf: 83 – 95.
27. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1996 Güneş Ktb. Bölüm 6-1; syf:

1109 – 19 ve Bölüm 6 – 2; syf: 1119.

28. Munro MG, Broder M, Critchley HO, Matteson K, Haththotuwa R, Fraser IS. An International Response to Questions about Terminologies, Investigation, and Management of Abnormal Uterine Bleeding: Use of an Electronic Audience Response System. *Semin Reprod Med.* 2011 Sep;29(5):436-45.

29. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009 Jul-Aug;16(4):465-71.

30. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(2):180-3.

31. Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(4):212-5.

32. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril.* 2009 Jan;91(1):201-6.

33. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):569-82.

34. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG, Paraschos T, Winston RM. Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: identifying the predictive characteristics. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Jun;102(6):471-4.

35. Mark AS, Hricak H, Heinrichs LW, Hendrickson MR, Winkler ML, Bachica JA, Stickler JE. Adenomyosis and leiomyoma: differential diagnosis with MR imaging. *Radiology.* 1987 May;163(2):527-9.

36. Togashi K, Nishimura K, Itoh K, Fujisawa I, Noma S, Kanaoka M, Nakano Y, Itoh H, Ozasa H, Fujii S, et al. Adenomyosis: diagnosis with MR imaging. *Radiology.* 1988 Jan;166(1 Pt 1):111-4.

37. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sørensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril.* 2001 Sep;76(3):588-94.

38. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jan;188(1):100-7.

39. Davis BJ, Haneke KE, Miner K, Kowalik A, Barrett JC, Peddada S, Baird DD. The fibroid growth study: determinants of therapeutic intervention. *J Womens Health (Larchmt).* 2009 May;18(5):725-32.

40. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol.* 1993 Nov;82(5):736-40.
41. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out of phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 2009 Jan – Feb; 16(1): 50 – 9.
42. Hale GE, Manconi F, Luscombe G, Fraser IS. Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition. *Obstet Gynecol.* 2010 Feb; 115(2 Pt 1): 249 – 56.
43. Dilley A, Drews C, Lally C, Austin H, Barnhart E, Evatt B. A survey of gynecologists concerning menorrhagia: perceptions of bleeding disorders as a possible cause. *J Womens Health Gend Based Med.* 2002 Jan – Feb; 11(1): 39 – 44.
44. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systemic review. *BJOG.* 2004 Jul;111(7):734 – 40.
45. Gleeson NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jul;171 (1):178 – 83.
46. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. A role for prostacyclin (PGI₂) in excessive menstrual bleeding. *Lancet.* 1981 Mar 7; 1 (8219): 522 – 4.
47. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981 Apr; 88(4): 434 – 42.
48. Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. *J Reprod Med.* 2009 Jun;54(6): 373 – 7.
49. Heatley MK. The association between clinical and pathological features in histologically identified chronic endometritis. *J Obstet Gynaecol.* 2004 Oct;24(7): 801 – 3.
50. Toth M, Patton DL, Esquenazi B, Shevchuk M, Thaler H, Divon M. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding. *Am J Reprod Immunol.* 2007 May; 57(5): 361 – 6.
51. Endrikat J, Gerlinger C, Pletting K, Wessel J, Schmidt W, Grubb G, Düsterberg B. A meta-analysis on the correlation between ovarian activity and the incidence of intermenstrual bleeding during low-dose oral contraceptive use. *Gynecol Endocrinol.* 2003 Apr; 17(2): 107 – 14.

52. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of ST. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception*. 2005 Jun; 71(6): 402 – 8.
53. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Feb; 174(2): 628 – 32.
54. Backman T, Huhtala S, Blorn T, Luoto R, Rauramo I, Koskenvuo M. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation – wide study of 17,360 users. *BJOG*. 2000 Mar; 107(3): 335 – 9.
55. Cox M, Tripp J, Blacksell S. Clinical performance of the levonorgestrel intrauterine system in routine use by UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 5 – year report. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002 Apr; 28(2): 73 – 7.
56. 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 Feb;65(2):129 – 32.
57. Bayer SR, DeCherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA*. 1993 Apr;269 (14): 1823 – 8.
58. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Sep;181(3):529 – 9.
59. Forthergill DJ, Brown VA, Hill AS. Histological sampling of the endometrium – a comparison between formal curettage and the Pipelle sampler. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 Sep; 99 (9): 779 – 80.
60. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Aug;97(8):734-9.
61. George AVilos, MD, FRCSC, London, ON; Guylaine Lefebvre, MD, FRCSC, Toronto, ON; Gillian R. Graves, MD, FRCSC, Halifax, NS. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2001;23(8):704-9.
62. Irvine GA, Cameron IT. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1999 Jun;13(2):189-202.
63. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD000400.
64. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol, a regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively

proven unexplained menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Nov;169(5):1134-9.

65. Bahamondes L, Bahamondes MV, Monteiro I. Levonorgestrel-releasing intrauterine system: uses and controversies. *Expert Rev Med Devices*. 2008 Jul;5(4):437-45.

66. Luukkainen T. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;626:43-9.

67. Ratsula K, Toivonen J, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Plasma levonorgestrel levels and ovarian function during the use of a levonorgestrel-releasing intracervical contraceptive device. *Contraception*. 1989 Feb;39(2):195-204.

68. Xiao BL, Zhou LY, Zhang XL, Jia MC, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. 1990 Apr;41(4):353-62.

69. McGavigan CJ, Cameron IT. The Mirena levonorgestrel system. *Drugs Today (Barc)*. 2003 Dec;39(12):973-84.

70. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odlind V, Johansson ED. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*. 1990 Jul;42(1):51-66.

71. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lähteenmäki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod*. 1995 Sep;10(9):2390-4.

72. Järvelä 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. *Hum Reprod*. 1998 Dec;13(12):3379-83.

73. Critchley HO, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod*. 1998 May;13(5):1210-7.

74. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Holma P, Pyörälä T, Terho J, Toivonen J, Batar I, Lampe L, Andersson K, et al. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception*. 1987 Aug;36(2):169-79.

75. MacIsaac L, Espey E. Intrauterine contraception: the pendulum swings back. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007 Mar;34(1):91-111, ix.

76. Xiao B, Wu SC, Chong J, Zeng T, Han LH, Luukkainen T. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril*. 2003 Apr;79(4):963-9.

77. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivelä A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA*. 2004 Mar 24;291(12):1456-63.
78. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lähteenmäki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod*. 1995 Sep;10(9):2390-4.
79. 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. *Fertil Steril*. 1983 Feb;39(2):187-92.
80. Rönnerdag M, Od lind V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999 Sep;78(8):716-21.
81. Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril*. 2001 Nov;76(5):969-73.
82. Sturdee DW, Rantala ML, Colau JC, Zahradnik HP, Riphagen FE; Multicenter MLS Investigators Climacteric. The acceptability of a small intrauterine progestogen-releasing system for continuous combined hormone therapy in early postmenopausal women. 2004 Dec;7(4):404-11.
83. Wildemeersch D, Janssens D, Weyers S. Continuous combined parenteral estrogen substitution and intrauterine progestogen delivery: the ideal HST combination? *Maturitas*. 2005 Jun 16;51(2):207-14.
84. Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997 Mar-Apr;3(2):159-71.
85. Boon J, Scholten PC, Oldenhove A, Heintz AP. Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT. *Maturitas*. 2003 Sep 25;46(1):69-77.
86. Gomes MK, Ferriani RA, Rosa e Silva JC, Japur de Sá Rosa e Silva AC, Vieira CS, Cândido dos Reis FJ. The levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometriosis staging. *Fertil Steril*. 2007 May;87(5):1231-4.
87. 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. *Fertil Steril*. 2003 Aug;80(2):305-9.
88. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, Bahamondes L. *Hum Reprod*. 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. 2005 Jul;20(7):1993-8.

89. Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient. *Contraception*. 1999 Jul;60(1):51-3.

91. Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception*. 2007 Jun;75(6 Suppl):S130-3.

90. Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception*. 2007 Jun;75(6 Suppl):S130-3.

91. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2003 May;79(5):1194-8.

92. Hickey M, Farquhar CM. Update on treatment of menstrual disorders. *Med J Aust*. 2003 Jun 16;178(12):625-9.

93. Hurskainen R, Paavonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004 Dec;16(6):487-90.

94. Nilsson CG, Kostianen E, Ehnholm C. Serum lipids and high-density-lipoprotein cholesterol in women on long-term sustained low-dose IUD treatment with levonorgestrel. *Int J Fertil*. 1981;26(2):135-7.

95. Sitruk-Ware R, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system: long-term contraception and therapeutic effects. *Mens Health (Lond Engl)*. 2005 Sep;1(2):171-82.

96. Brahmi D, Steenland MW, Renner RM, Gaffield ME, Curtis KM. Pregnancy outcomes with an IUD in situ: a systematic review. *Contraception*. 2011 Aug 16. [Epub ahead of print]

97. Díaz S. Contraceptive implants and lactation. *Contraception*. 2002 Jan;65(1):39-46.

98. Bese T, Demirkiran F, Guralp O, Sanioglu C, Arvas M. Transtubal transport of carcinoma cells into the peritoneal cavity after saline infusion via transcervical route in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 May;19(4):682-5.

99. World Health Organization. Improving Access to Quality Care In Family Planning. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd ed. Geneva: WHO: 2004.

100. World Health Organization (2008). Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. Geneva: World Health Organization. ISBN 9789241596657. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf. Retrieved 2009-03-25.

101. Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril*. 2001 Aug;76(2):304-9.

102. Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. *Contraception*. 2011 Mar;83(3):242-7. Epub 2010 Aug 30.

103. Gunay T, Tufekci C, Ilter E, Akyol H, Ocal A. The effect of levonorgestrel releasing intrauterine device (MIRENA[®]) in the treatment of simple endometrial hyperplasia and menorrhagia. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007, 17: 7-13.

104. Mercurio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, Nappi C. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception*. 2003 Apr;67(4):277-80.

105. Rönnerdag 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 Obstet Gynecol Scand*. 1999 Sep;78(8):716-21.

106. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception*. 2010 Jul;82(1):41-55.