

**T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ANORMAL UTERİN KANAMALARDA LEVONORGESTREL  
SALGILAYAN RAHİM İÇİ SİSTEM (MIRENA) İLE  
TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN VE YAN ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Tülay AYSAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Fazlı DEMİRTÜRK**

**TOKAT**

**2012**

## TEŞEKKÜR

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen ailem ve dostlarıma, başta tez danışmanım değerli hocamız Prof. Dr. Fazlı DEMİRTÜRK olmak üzere asistanlık eğitimimde emeği geçen kıymetli hocalarım Op. Dr. Ahmet Cantuğ ÇALIŞKAN ve Doç. Dr. Hakan AYTAN' a, tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ' a, Uzm. Dr. Ekrem Hasbek ve Uzm. Dr. Özcan Güner' e, birlikte yıllarımızı paylaştığımız, bazen hüzünlü bazen mutlu anlar yaşadığımız, değerli asistan arkadaşlarıma, değerli hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen eşim Harun AYSAL' a, benim ve eşimin motivasyon kaynağımız olan canım oğlum Mehmet Ege AYSAL' a ve bütün aileme teşekkür ederim.

**Dr. Tülay AYSAL**

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL METOD	36
BULGULAR	38
TARTIŞMA	50
SONUÇ	58
EK	59
KAYNAKLAR	61

## GİRİŞ VE AMAÇ

Anormal uterin kanama prevalansı reproduktif çağda %9-30 arasındadır. Jinekoloji polikliniğine başvuruların %15-20'si kanama bozuklukları nedeniyle olmaktadır. Jinekolojik operasyonların %25-50'si de bu nedenle yapılmaktadır. Anormal uterin kanamalar; organik nedenli olanlar ve disfonksiyonel uterin kanamalar olarak iki ana gruba ayrılır. Disfonksiyonel uterin kanamaların %80'ini menometroraji oluşturur (1). Bu şikayetle gelen hastaların %60-70'inde menoraji nedeniyle demir eksikliği anemisi mevcuttur ve %60'ı; 5 yıl içinde bu şikayet nedeniyle opere olmaktadır (2). Bu nedenle kanama bozukluklarının tedavisinde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Özellikle genç hastalarda daha az invaziv yöntemler geliştirilmesine rağmen histerektomi hala kesin tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Menapoz çağındaki kadınlar için operasyon iyi bir seçenek olabilir ancak premenapoz ve daha genç hastalarda kalıcı ve kesin tedavi için başka yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. 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 (3).

1990 yılında Finlandiya'da geliştirilen ve 2000 yılında tüm dünyada FDA (İlaç ve Gıda Dairesi) onayı alarak kullanımı yaygınlaşan Levonorgestrel içeren rahim içi araç (Mirena®, Lerias OY, Turku, Finland) son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Kontrasepsiyonun yanında menoraji ve hormon replasman tedavisinde de kullanım endikasyonu almıştır. Ayrıca endometriozis, endometrial hiperplaziler, adenomyozis ve leiomyomlarda da tedavi edici özellikleri olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (2,3).

Son 20 yılda menoraji tedavisi için daha az invaziv endometrial ablasyon yöntemleri geliştirilmesine rağmen histerektomi kesin tedavi alternatifi olarak hala bu endikasyonda kullanılmaktadır. Bir randomize çalışma LNG-RIA' nın histerektomiye alternatif olabileceğini göstermiştir (4).

Scholten ve ark. menoraji tedavisinde LNG-RIA'nın etkili olduğunu ve menstrüel kan kaybını %75 azalttığını bildirmişlerdir (5).

Irvine ve arkadaşları idiyopatik menorajide LNG-RIA ile oral noretisteron tedavisini karşılaştırmışlardır. Her iki tedavininde etkili olup LNG-RIA ile tedaviye devamın daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (6).

Bizim bu çalışmamızda Tokat Gaziosmanpaşa Üni. Tıp Fak. Hastanesi Kadın-Doğum polikliniğine 2009 ve 2010 yılları arasında anormal uterin kanama şikayeti ile başvurmuş, LNG-RIA uygulanmış ve kontrol muayene tetkikleri yapılmış olan hastalar alındı. Ayrıca hastalara telefonla ulaşıp daha önceden hazırlanmış olan açık ve kapalı uçlu sorulardan oluşmuş anket soruları soruldu. Semptomları gidermedeki LNG-RIA (MIRENA®)'nın tedavi etkinliğini, hasta ve eş memnuniyeti ve yan etkilerini araştırdık.

## GENEL BİLGİLER

### Menstrüel siklus:

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

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

1. Ovumun matürasyonu ve ovulasyonu,
2. Fertilize ovum için uterusun hazırlanmasıdır.

Normal menstrüasyon için 5 temel koşul gereklidir;

1. Hipotalamustan pulsatil 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. Menstrüel kan akımı için genital sistemin normal anatomik yapıda olmasıdır (1).

İnsanlarda menstrüel siklus 4 fonksiyonel faza ayrılarak incelenir;

1. Foliküler faz: Yeni foliküllerin gelişimi, büyümesi, matür graf folikülün oluşumu,
2. Ovulatuvar faz: Oositin matürasyonu ve salınımı,
3. Luteal faz: İmplantasyon için hazırlayıcı hormonları salgılayan korpus luteumun oluşumu,
4. Menstrüel faz: Luteal fazdan foliküler faza geçiş (7,8).

Periyodlar arası ortalama süre reproduktif çağda 28 gündür. Ancak adölesan çağ ve menapozal geçiş dönemlerinde anovulatuvar sikluslar sonucu bu süre uzayabilir. 28 günlük tipik bir siklusta folliküler ve luteal fazlar eşit uzunluktadır. Kısa veya uzun siklularda değişken olan foliküler fazın süresidir. Luteal faz süre olarak sabittir (8,9).

1. Foliküler faz; Siklusun ilk yarısı foliküler faz olarak adlandırılmakta ise de follikülogenez önceki siklusun geç luteal fazında başlar ve menstrüel faz boyunca da devam eder. Overdeki foliküller 1-2 mm çapında primordial foliküllerdir ve bunların sadece bir kısmı büyümeye devam eder (9). Erken antral döneme kadar olan foliküler büyüme hipofizer kontrol altında değildir. Bundan sonra büyümenin devamı ise gonadotropinlerin uyarısına bağlıdır. Menstrüel siklusun başında kısa bir dönem (erken foliküler dönem) gonadotropin oranı FSH lehine artar ve bu daha sonra büyümeye devam edecek olan 3-7 folikülün seçilmesine (recruitment) yol açar. Bu foliküllerden rastlantısal olarak seçilen bir tanesi matürasyona ulaşır. Bu folikülün en çabuk aromataz ve östrojenik aktivite kazanan folikül olduğu sanılmaktadır. Bu seçim erken foliküler fazda olmakta ve siklusun 5-6. günlerinde tamamlanmaktadır. Östrojenin negatif feed back etki ile periferal FSH sekresyonunu baskılaması sonucu diğer foliküller atreziye uğrar. Foliküler faz gelişmekte olan Graaf folikülü tarafından salınan inhibin-B ve östrojen düzeylerindeki progresif artış ile karakterizedir. Önceki siklusun geç luteal ve menstrüel fazlarında korpus luteumun gerilemesi ve inhibin-A ile östrojen ve progesteron düzeylerindeki ani düşüş menstrüasyondan 2 gün önce FSH salınımında artışa sebep olur. Bunu tek bir folikülün seçimi (5-7.g.), dominant folikülün matürasyonu (8-12.g.) ve sonunda ovulasyon (13-15.g.) izler. Bu olaylar siklusun foliküler fazını oluşturur ve yaklaşık 13 gün sürer. Bir folikülün preovulatuvar 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 (8,9).

2. Ovulatuvar faz (foliküler luteal geçiş); Midsiklus LH salınımının tepe noktası tam olarak belirlenemeyeceğinden LH salınımının başlangıcı midsiklustaki hormonal dinamiklerin referans noktası kabul edilir. Midsiklus salınımının başlangıcından önceki 2-3 gün içinde östrojen düzeylerindeki artışa paralel inhibin, progesteron ve 17- $\alpha$ -hidroksiprogesteron düzeylerinde artış olur (8). 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 granülosa hücrelerinde LH reseptör sayısını artırır (9). LH

salınımı östrojen ve androjen yapımını azaltarak diğer foliküllerin gelişimini engeller. Ayrıca bu günlerde FSH'nın etkisiyle; inhibin, aktivin, folistatin, IGF-1 ve 2, IGF bağlayan proteinler, prostaglandinler, TGF- $\alpha$  VE TGF- $\beta$ , interlökinler gibi otokrin ve parakrin etki yapan mediatörler de salgılanarak ovulasyonda rol oynar (8,9).

Ovulasyon LH yükselmesinin başlangıcından 35-44 saat sonra olur. Normal sıklusta LH düzeyleri en yüksek noktaya (surge) östrojenin en yüksek noktaya ulaşmasından yaklaşık 24 saat sonra ulaşır. LH düzeyi en yüksek noktaya ulaştıktan 18-26 saat sonra ovulasyon gerçekleşir. Bundan sonra östrojen düşer ve progesteron yükselir (9).

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 bağlıdır. Luteal fazdaki FSH düzeyi tüm sıklustaki en düşük seviyeye ulaşır. Korpus luteumun devamlılığı için FSH gerekli değildir (8).

4. Menstrüel faz (luteal-foliküler geçiş); İzleyen siklusun foliküler gelişiminin başlaması korpus luteumun regresyonuna bağlıdır. Önemli olan inhibin-A düzeyindeki düşüşe paralel olarak FSH'nın yükselmesidir. Bu olay menstrüel kanamanın başlamasından 2 gün önce başlayarak, siklus için folikül gelişimini başlatır (3). Gebelik oluşmamışsa endometrial dokular; hemolize olmuş kan, prostaglandinler ve bazı mikroorganizmalar ile birlikte menstrüel kanama olarak dışarı atılır. Bu kanama süresi normal sıklusta 4-6 gün, miktarı 20-80 ml.'dir (8).

### **Endometrial değişiklikler;**

Endometriyum fonksiyon ve morfolojik yapısına göre iki tabakaya ayrılır;

1. Geçici fonksiyonel tabaka; - zona kompakta  
- zona spongioza

2. Bazal tabaka; zona spongiozanın altında myometriuma komşudur. Glandlardan ve destekleyici damarlardan oluşur. Fonksiyonel tabakadan bazal tabakaya doğru hücrelerin proliferatif aktivitesi azalır. Fonksiyonel tabaka menstrüel siklus boyunca bariz histolojik değişiklikler göstermesine karşın bazal tabaka minimal değişikliğe uğramaktadır (8).

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 vaskülarize olmaktadır. Bu fazın karakteristiği spiral arterlerin oluşumudur. Siklusun 20-22. günlerinde ise (muhtemel implantasyon zamanı) pinopod denilen büyük stoplazmik 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.

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

Progesteron ve östrojen çekilmesinin son noktası menstrüasyondur. Menstrüel kanamadan 4-24 saat önce arteriollerin vasokonstrüksiyonu ile iskemik bir faz görülür. Sonrasında arterioller gevşer, hipoksik reperfüzyon hasarı meydana gelir ve kanama ile sonlanır (8,9).

### **Menstrüel kanama mekanizmasına etkili faktörler;**

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

2. Lizozomlar; menstrüasyon ve öncesinde endometriumda lizozom artışı gösterilmiştir. Lizozomlar endometriumda büzüşmeye yol açar.

3. Relaksin; premenstrüel dönemde endometrial stromanın çözülmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

4. Hemostatik; vasküler yaralanmalarda, trombositler tıkaç oluşturarak travmatik bölgeyi tıkar. Daha sonra da trombositlerin etrafında fibrin lifleri birikerek trombüs oluşumunu sağlar. Bu nedenle trombosit agregasyon bozuklukları (Von Willebrand Hast.), trombüs oluşumu bozuklukları (Hemofili A, Afibrinojenemi) veya trombosit sayısında azalma menorajilere neden olabilir.

5. Fibrinoliz ve heparine benzer aktivite; menstrüasyon sırasındaki kan ve doku pasajı, fibrinoliz ile kolaylaşır. Normalde menstrüasyon 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 menstrüel kanın pıhtılaşmamasına neden olur. Bu aktivite artışının fazla olması da menoraji nedeni olabilir.

6. Prostaglandinler; endometrium ve myometriumda prostaglandin sentezi yapılır. Steroidlerdeki azalma, progesteronun prostaglandin sentezine karşı inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve lokal prostaglandin artışı görülür. PGE<sub>2</sub> ise myometrial kontraksiyon ve vasodilatasyona neden olur. PGE<sub>2</sub> myometrial kontraksiyon ve vasokonstrüksiyona yani iskemiye yol açar. Trombositlerde yapılan tromboksan vasokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olur. Damar cidarında yapılan prostasiklin ise vasodilatasyon, myometrial relaksasyon ve trombosit agregasyonunu engelleyici yönde etkilidir. Normalde PGE<sub>2</sub> aşırı menstrüel kanamaların oluşmasını engelleyici yönde etkilidir. PGE<sub>2</sub>'nin azalması veya PGE<sub>2</sub> ve prostasiklin artışının disfonksiyonel kanama nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Menstrüel kan prostaglandinden zengin olup, hemoliz olmuş kan, mukus, doku artıkları ve bazı mikroorganizmalar içerir, pıhtılaşmaz. Küçük koagulumlar bulunabilir. Bozulan endometriumdan oluşabilecek aşırı kanama; vasokonstrüksiyon, myometrial kontraksiyon ve trombositlerin lokal agregasyonu ile engellenir (7-9).

### **Terminoloji ;**

Ritm bozukluğu;

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

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

Kanama miktarında değişiklik;

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

Hipomenore; düzenli aralarla olan ama normal süreli menstrüel siklularda kanamanın 30 ml.'den az olmasıdır.

Kanama süresinde uzama ya da kısalma;

Menoraji; düzenli aralarla olan ancak kanama miktarının ve süresinin artmış olduğu kanamalardır.

Metroraji; düzensiz aralıklarla olan sürekli kanamalardır.

Menometroraji; düzensiz aralıklarla olan ve miktar olarak fazla olan kanamalardır.

Amenore; menstrüasyonun 6 aydan fazla veya üst üste 3 siklus olmamasıdır.

Ovulasyon kanaması; ovulasyon öncesinde östrojen düzeyinin hızlı düşüşüne bağlı iki adet arasında lekelenme tarzında oluşan kanamalardır.

Postmenapozal kanama; son menstrüasyondan 12 ay sonra görülen kanamalardır.

### **Anormal uterin kanamalar;**

Normal menstrüel kanama 21-35 günde bir 3-7 gün süren, 20-80 ml. Kadar kan kaybının olduğu kanamalardır.

Anormal uterin kanama prevalansı reproduktif dönemde %9-30 arasındadır. Polikliniğe başvuran hastaların %15-20'sini, jinekolojik operasyonların da %25-50'sini bu grup hastalar oluşturur (7).

Anormal uterin kanamalar; 1. Organik nedene bağlı olanlar

2. Disfonksiyonel uterin kanamalar (DUK) olarak iki gruba ayrılır.

#### **1. Organik nedenli kanamalar;**

Gebelik komplikasyonları; ektopik gebelik, abortuslar, gestasyonel trofoblastik hastalıklar, plasenta previa, dekolman plasenta.

Anatomik nedenler; maligniteler, enfeksiyon, benign pelvik lezyonlar (polip, adenomyozis, myoma uteri, hiperplaziler)

Endokrin nedenler; tiroid ve adrenal fonksiyon bozuklukları, hipotalamohipofizer fonksiyon bozuklukları, östrojen üreten tümörler, polikistik over sendromu.

Hematolojik nedenler; koagülasyon bozuklukları (Von Willebrand Hast., trombosit fonksiyon bozuklukları), anemiler, lösemiler.

Sistemik hastalıklar; renal ve karaciğer hastalıkları, obezite, anoreksia, hızlı kilo alıp verme.

İyatrojenik nedenler; antikoagülanlar, kortikosteroidler, progesteron çekilmesi, hormon etkili bitkiler (soya, ginseng).

Diğer nedenler; bakırlı rahim içi araç, sigara, alkol, depresyon, travma, inflamatuvar reaksiyonlardır.

Disfonksiyonel uterin kanamalar (DUK); organik bir nedene bağlı olmayan, çoğunluğu anovulatuvar olan düzensiz kanamalardır.

## **2. Disfonksiyonel uterin kanamalar;**

Organik nedene bağlı olmayan, hormonal mekanizmalarla uterustan kaynaklanan anormal vaginal kanamalar olarak tanımlanır. İlk olarak Schroder tarafından methrophia hemorrhagica adıyla tanımlanmıştır (1).

Jinekolojik şikayetlerin %10-15'ini disfonksiyonel uterin kanamalar oluşturur. Bunların %20'si adölesan kızlarda, %50'si 40 yaşından sonra görülür (1).

Menstrüel anormalliklerin %90'ı anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalardır ve perimenapozal dönemde siktir. %10 sıklıkta görülen ovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalar ise 30-45 yaşında daha siktir (1).

Disfonksiyonel uterin kanamaların etyopatolojisini anlayabilmek için normal menstrüel kanamanın fizyolojisini iyi bilmek gerekir. Normal menstrüel kanama, normal ovulatuvar siklularda görülen, siklusun ilk yarısında foliküllerde salgılanan östrojenin proliferate ettiği endometriuma, ovulasyon ile birlikte korpus luteumdan salgılanan progesteronun sekretuar etkisi ve yine korpus luteumdan gelen östrojenin desteğiyle endometriumun kalınlaşması ve sonunda korpus luteumun lizisi ile endometriumun dökülmesine neden olan östrojen ve progesteron çekilme

kanamasıdır. Menstrüel değişiklikler endometriyumun bütün segmentlerinde aynı anda olur, kanama düzgün başlayıp normal süre ve miktarda biter (9).

DUK genellikle hipotalamohipofizer akstaki serbestleştirici hormonlarla gonadotropinler arası dengesizlikten kaynaklanan bir endokrin sorundur. Bu da ovulasyon bozukluklarına (genellikle anovulasyon) ve sonuçta da östrojen ve progesteron arasındaki dengenin bozulmasına yol açar. Bu hormonal dengesizlik ise endometriyumun normalden farklı olarak uyarılmasına ve dökülmesine neden olur.

DUK'ları ovulasyon olup olmamasına göre 2 gruba ayırabiliriz;

1. Ovulatuar kanamalar; DUK'ların %10'unu oluşturur. Ovulasyon olmasına rağmen ovulasyon mekanizmasındaki bozukluklara bağlı olarak kanama anormallikleri görülür.

Oligomenore; relatif FSH eksikliğine bağlı olarak folikül gelişimi gecikir ve foliküler faz uzar. Sonuçta 35 günden fazla süren aralıklarla oluşan kanamalar ortaya çıkar.

Polimenore; düzenli olarak 21 günden kısa sürede oluşan kanamalar olup foliküler faz kısalması ile karakterizedir. Genellikle immatür overin gonadotropinlere karşı hipersensitivitesi nedeniyle foliküler faz kısalarak adet kanamaları sık oluşur.

Ovulasyon kanaması (siklus arası kanama); siklus ortasında ovulasyonu takiben östrojende relatif azalma sonucu oluşan spotting tarzında kanamalardır. (östrojen çekilme kanaması) Lekelenme tarzında olabileceği gibi bazen menstrüel kanama kadar fazla olabilir.

Luteal faz yetmezliği; progesteron sekresyonunun yetersizliği sonucu oluşan luteal faz yetmezliklerinde premenstrüel lekelenme tarzı veya bazen menoraji şeklindeki kanamalardır.

Korpus luteum aktivitesinin uzaması; gebelik olmamasına rağmen progesteron yapımının devam etmesi sonucu oluşan korpus luteum persistansında; uzun siklus (oligomenore) veya menstrüel kanamanın uzaması (menoraji) ile karakterize siklus bozuklukları ortaya çıkar (1).

2. Anovulatuar kanamalar; DUK'ın %90'ını oluşturur. Anovulasyon reproduktif dönemin başlangıcı ve sonunda sıklıdır. Kanamaların başlıca nedeni; progesteronla karşılaşmamış, yüksek düzeyde ve devamlı olan östrojenin endometriyum üzerine

etkisidir. Anovulasyon, postpuberte ve premenapozal çağda, stres, kilo değişimleri, egzersiz, obezite gibi hallerde ve polikistik over hastalığında siktir.

Adölesan döneminde başlıca anovulasyon nedeni hipotalamus, hipofiz ve over aksındaki immatürite, özellikle pozitif östrojen feed back mekanizmasının oluşmamasıdır. Perimenapozal dönemdeki anovulasyon nedeni ise over yetmezliği sonucu gonadotropinlere cevabın gecikmesi (geç ovulasyon) veya hiç cevap oluşmaması yani anovulasyondur. Polikistik over hastalığı ve obezitede ise östron ve LH'nın tonik olarak artışına bağlı olarak endometrium kronik östradiol uyarısı altındadır ve endometrium hiperplaziktir.

Endometriuma etkili iki hormon olan östrojen ve progesteron sekresyonundaki düzensizlikler sonucunda ortaya çıkan kanamalar bu hormonların düzeylerine ve oluş mekanizmalarına göre 5 değişik gruba ayrılabilir;

1. Östrojen çekilme kanaması; östrojen ile uyarılmış endometriyumda östrojenin ortamdaki çekilmesi sonucu endometriyumun dökülmesi ile ortaya çıkan kanamalardır. Ortamda progesteron etkisi yoktur. Dışarıdan verilen östrojen tedavisinin kesilmesi veya operasyonla overleri alınan ya da overleri radyasyona maruz kalan kadınlarda, ayrıca ovulasyon öncesi östrojenin aniden düşmesine bağlı ara kanama şeklinde olabilir.

2. Östrojen kırılma kanaması; anovulatuvar kanamalarda görülen ve DUK'ın en sık nedeni olan kanamalardır. Ortamda progesteron etkisi yoktur ancak bu durumda östrojen etkisi sürmektedir. Östrojen etkisiyle uyarılmış endometriyumda östrojen düzeylerinin endometrium gelişimini korumaya yetmemesi nedeniyle oluşur. Östrojen reseptivitesindeki farklılıklar nedeniyle endometriyumun gelişimi her yerinde aynı olmayabilir. Endometriyumun fazla geliştiği yerlerdeki beslenme bozukluklarının ya da serum östrojen düzeylerindeki oynamaların endometriyumda dökülme kanamalarından sorumlu olduğu bilinir.

3. Progesteron çekilme kanaması; daha önceden östrojen ile proliferen olan endometriyum progesterona maruz kalıp sonra kesilirse östrojen etkisi devam etse bile progesteron çekilme kanaması olur. Korpus luteumun cerrahi olarak çıkarılması veya dışarıdan progestin tedavisi verilip sonra ilacın kesilmesi buna örnektir. Bazen ortamda östrojen çok yüksekse kanama gecikebilir.

4. Progesteron kırılma kanaması; endometriumun progesteron etkisinde olduğu halde progesteron düzeyinin endometrium kalınlığını koruyamamasına bağlı endometrial dökülmenin görüldüğü kanama şeklidir. Endometriumda progesteron etkisi var ancak sekresyon düzensizdir, glandlar değişik gelişme evrelerinde görülür. Düzensiz sekresyon gösteren endometrium 'geç ve güç dökülen endometrium' diye adlandırılır. Bu tip kanamalarda prostaglandinlerin etki mekanizmasındaki değişiklikler de etkilidir (1).

5. Atrofi kanaması; östrojen ve progesteronun ortamda yeterli bulunmamasına bağlı kanamalardır. Postmenapozal dönemde görülür.

Bunların dışında son yıllarda prostaglandinlerin ve diğer lokal mediatörlerin kanama bozuklukları yaptığıyla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (1).

Ayrıca hiperprolaktinemi de DUK yapabilir (1).

#### **Tanı yöntemleri;**

Kanama bozukluğu şikayetiyle gelen bir hastadan öncelikle iyi bir anamnez alınmalıdır. Hastanın yaşı, menarş yaşı, sistemik hastalık bulguları, medeni durumu, cinsel yaşam öyküsü, önceden geçirilmiş jinekolojik hastalık öyküsü, ve adet kanamaları detaylı bir şekilde sorgulanır. Gerekirse hastadan adet günlüğü tutması istenir. Kanama miktarı, süresi, hastanın cinsel aktif olup olmadığı, doğum kontrol hapı veya başka ilaç kullanıp kullanmadığı (steroidler, digitalis, antikoagülanlar, fenitoin, otonomik ilaçlar), daha önceki cerrahi müdahalelerde fazla kanaması olmuş mu, eşlik eden hirsutismus var mı, kilo alıp verme hikayesi var mı, ayrıca ateş, akıntı, pelvik ağrı detaylı sorulmalıdır.

Daha sonra hastaların genel fizik muayenesi ve pelvik muayene yapılır. Virgo olmayan tüm hastalara pelvik muayene yapılmalıdır. Pelvik muayene ile; genital travma, servikal polip, gebelik, uterusun büyüklüğü, myoma uteri, adneksial kitleler ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların tanısı konulabilir. Gerekirse smear alınır (8,9).

Ultrasonografi (USG), jinekolojide en sık kullanılan noninvaziv bir tanı yöntemidir. USG ile gebelik, myoma uteri, polipler, adneksial kitleler, abortus, mol hidatiform gibi birçok hastalık kolaylıkla teşhis edilebilir. MR ve BT jinekolojide sık olmamakla birlikte kullanılan yöntemlerdir (8,9).

35 yaşından büyük ve DUK olan bütün kadınlarda endometrial biyopsi alınmalıdır. Bu kadınlarda kanama; hiperplazi ve malignitenin ilk bulgusu olabilir. 35 yaşından küçük kadınlarda ise obezite, polikistik over hastalığı, ailede jinekolojik kanser öyküsü varsa; biyopsi alınması yararlı olacaktır. Endometrial biyopsi günümüzde pipelle kantülleriyle yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu şekilde yapılan biyopsilerin histerektomi materyali ile uyumunun %95-98 olduğunu göstermiştir. Pipelle; kolay ve hasta için daha az acı veren bir yöntem olduğundan dilatasyon-küretaja tercih edilir (2).

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

Histeroskopi, endoskopik kamera yardımıyla uterin kavite ve tubaların incelenebildiği minimal invaziv bir tanı yöntemidir. Ofis ve ameliyathane koşullarında yapılabilir. Eş zamanlı olarak histeroskopi sırasında biyopsi veya polip, submüköz myom gibi lezyonları almak, adhezyonları açmak mümkündür. Şüpheli alanlardan biyopsi alınarak biyopsinin tanı değeri artırılır. Ayrıca uterin septum ve uterus anomalileri teşhis edilebilir (8).

Bunların yanı sıra tüm hastalardan; tam kan sayımı, PT, PTT, kanama zamanı, gerekli ise AST, ALT, hormon profili, gebelik testi istenmelidir (8).

### **Tedavi;**

Erken menarş ve geç menapoz günümüzde daha fazla siklus ve daha fazla kanama şikayetini doğurmuştur. Kadınların 1/3'ü hayatının bir döneminde fazla kanama şikayetiyle doktora başvurur. Uluslararası bir çalışmada kadınların %31'i adet kanamasını 'çok fazla' olarak tariflemiştir (3). Menstrüel kanama miktarını objektif olarak ölçmek pratik değildir. Bu nedenle tedaviye başlamada hastanın

şikayeti kriter olarak alınır. Menoraji günlük 80 ml.'den fazla olan kanama olarak tarif edilmekle birlikte hastaların çoğunda kanama daha az olmasına rağmen şikayet fazladır (10).

Menoraji; kanama miktarının 80 ml.'den fazla veya süresinin 7 günden fazla olmasıdır. %80'i idiyopatik (DUK), %20'sinde ise nedenler; fibroidler, endometriozis, adenomyozis, genital enfeksiyonlar, polip, hiperplazi, malignite, koagülasyon bozuklukları veya endokrin bozukluklar ve ilaç kullanımı olabilir (11,12).

Kanama miktarını objektif olarak tayin etmek zordur. Alkalın Hematin Metodu ile pedlerin absorbe ettiği kan, alkalın solüsyonda çözdürülerek fotometrik yöntemle ölçülebilir ancak pratik olmadığından kullanılmamaktadır (11).

Menoraji tedavisi;

1. Medikal yöntemler; nonsteroid antiinflamatuvarlar, traneksamik asit, progestogenler (oral veya enjektabl), kombine oral kontraseptifler, danazol, GnRH analogları (11).

2. İnvaziv yöntemler; histerektomi (vaginal, abdominal, laparoskopik), endometrial ablasyon ve rezeksiyon (laser, termal balon, mikrodalga, transservikal rezeksiyon (TCRE), kriyoterapi) (12).

Tedavi; etkili, yan etkisi az ve uzun süreli kullanım için uygun olmalıdır. Tedavi hastanın yaşına, fertilesini koruma isteğine ve eşlik eden hastalıklara göre planlanmalıdır. Yanlış ilaç seçimi ve hastaların memnun olmamaları nedeniyle medikal tedaviye ancak hastaların %10'u 5 yıl düzenli olarak devam eder.

Medikal tedaviyi; nonhormonal ve hormonal ilaçlar olarak 2 gruba ayırabiliriz.

Nonhormonal ilaçlar; nonsteroid antiinflamatuvarlar, antifibrinolitikler, etamsilat

Hormonal ilaçlar; progestogenler; -siklik ( noretisteron, medroksiprogesteron asetat, dihidrogesteron)

-progesteron içeren rahim içi araç (Mirena®)

-Uzun etkili progesteronlar; enjektabl, implant

kombine oral kontraseptifler

danazol, gestrinone, GnRH analogları (10)

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID):

Prostaglandin sentez inhibitörleri olan NSAID'lar; prostaglandinlerin menstrüel kanama mekanizmasındaki etkilerinin anlaşılmasıyla birlikte menoraji tedavisinde 20 yıldır kullanılmaktadır. Menstrüel kanamada, endometriumdan lokal olarak salgılanan prostaglandinler (pgE2, pgF2α), platelet aktive eden faktör, endotelinler gibi pekçok sitokinler etkilidir. Sitokinler endometrial onarım ve anjiogeneziste de rol oynarlar. Bu sitokinlerin oranlarının değişimi menstrüel kanama miktarını değiştirir. Menorajisi olan kadınlarda endometriumda fibrinolitik aktivitenin ve plazminojen aktivatörlerin arttığı, platelet aktivatör faktör ve vazokonstriksiyon yapan endotelinlerin ise azaldığı görülmüştür.

NSAID'lar endometriumda prostaglandin sentezini azaltarak menstrüel kanamayı azaltır. Ayrıca analjezik özellikleri nedeniyle dismenore ve premenstrüel semptomları da tedavi edici olmasıyla hastalar için iyi bir seçenek olmuştur (13).

En sık kullanılanlar; mefenamik asit, naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, meklofenamik asit, diklofenak, indometazin ve aspirindir. Bunlardan en yaygın kullanılanı ise mefenamik asittir. NSAID'lar ile yapılan pek çok çalışmada menstrüel kanamayı %20-50 oranında azalttıkları gösterilmiştir. DUK'ın yanı sıra, adenomiyozis, bakırlı rahim içi araç kullananlar ve koagülopatiye bağlı kanaması olanlarda da kanamayı azalttığı görülmüştür. Dismenore ve premenstrüel şikayetleri de azalttığından hasta memnuniyeti yüksektir (14). Yan etkileri ise preparatın tipi ve dozuna bağlı olarak; abdominal rahatsızlık, bulantı, diare, gastrointestinal kanama, ülser, baş ağrısı, döküntü, alerjik reaksiyonlar, nadiren hemolitik anemi ve trombositopenidir. Mefenamik asit gastrointestinal yan etkileri en az olanıdır. Yan etki görülme sıklığı %10-59 arasındadır (10).

Antifibrinolitikler( Traneksamik asit):

Bir fibrinolizis inhibitörüdür. 10 yıl önce İngiltere'de hemoraji tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmıştır. Menorajisi olan kadınların endometriumunda plazminojen aktivatörlerinin arttığının gösterilmesiyle fibrinolizis inhibitörleri kullanıma girmiştir. Traneksamik asit plazmin ve plazminojenin fibrine affinite 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 adet esnasında 1,5 gr/gün (3 gün) veya 1

gr/gün (4 gün) şeklindedir. Etkisi doza bağımlıdır. 2 gr/gün'ün altındaki dozlar güvenlidir. Çeşitli çalışmalarda %47-54 oranında menstrüel kanamayı azalttığı görülmüştür (15). Bakırlı RIA kullanımına bağlı kanamalarda da etkilidir. Yalnız menstrüel kanama sırasında alınması önemli bir avantajdır (13).

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 (10).

Etamsilat :

Platelet fonksiyonlarını düzelterek ve prostaglandin sentezini NSAID'dan farklı bir yolla azaltarak kapiller kanamayı durdurur. Etkin dozu adet sırasında 5 gün boyunca 500 mg/gün şeklindedir (13). 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 (10).

Kombine oral kontraseptifler:

Menoraji tedavisinde kullanımı sık değildir. Kontrasepsiyon için kullanan kadınlarda kanamayı azaltığının görülmesi üzerine menoraji tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (13). Siklik alındığında ovulasyonu inhibe eder. Eksojen hormonların etkisinde kalan endometrium ovulasyon olmayınca daha az proliferer olur ve böylece adet kanaması azalır. Menoraji tedavisinde kullanılanlar genelde yüksek doz östradiol içeren preparatlardır. (örn. 50µg etinil estradiol, 0,15 mg. mestranol) Ayrıca uterusu büyümüş veya myomu olanlarda ve T-spiral kullananlarda da kanamayı azaltır (10). Menstrüel kanamayı ortalama %45-85 oranında azaltır.

Ayrıca dismenore ve premenstrüel 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, Diabetes Mellitus, ailede arteriel hastalığı olanlar, tromboembolik hastalık, migreni olanlar ve obez hastalarda kullanımı uygun değildir (10).

Yan etkileri; kusma, başağrısı, lekelenme, göğüslerde hassasiyet, kilo artışı, ödem, depresyon, libido azalması, deri reaksiyonları, kontakt lens kullananlarda rahatsızlık, fotosensitivite ve kloazmadır. Daha ciddi olanlar ise; tromboz, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hatta hepatik tümör olabilir. Yan etki sıklığı %30-40'dır (10).

#### Danazol:

17 $\alpha$  etinil testosteronun isoksazol derivativesidir. Antiöstrojenik ve antiprogestogenik aktivitesi vardır. Siklus ortası FSH ve LH yükselmesini inhibe eder ve ovulasyonu engeller. Ayrıca corpus luteumda steroidogenezi inhibe ederek hipoöstrojenik ve relatif androjenik bir ortam oluşturur. Endometrial proliferasyonu inhibe eder. Pek çok çalışmayla; Danazol'ün 50-400 mg/gün arasında değişen dozlarının menstrüel kanamayı %21-99 oranında azalttığı gösterilmiştir. Kanamada azalma doza bağımlıdır. Ve tedaviden sonraki 2 ve 3. sikluslarda daha belirgindir.

Yan etki ve etkinlik açısından optimal 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, sıvı retansiyonu, kilo artışı, yorgunluk, göğüslerde küçülme, akne, ciltte yağlanma, atrofik vaginit, sıcak basması, libido kaybı, emosyonel labilite, ses kalınlaşması, hirsutismus, kolesterol artışı, insülin rezistansı ve yüksek dozlarda klitoral hipertrofidir. Bu ciddi yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanıma uygun değildir. Ancak tedaviye yanıt alınamayan vakalarda kısa süre için kullanılabilir (10).

#### Gestrinone:

Sentetik 19 nortestosteron derivativesidir. Menorajideki etkisi Danazol'le aynıdır. Gonadotropin sekresyonunu baskılayarak ovulasyonu inhibe eder. Amenore ve endometrial atrofi oluşturur. Endometriozis'te de kullanılmaktadır. İngiltere'de yalnız bunun için lisans almıştır. Menstrüel kanamayı ortalama %79 azaltır. Etkin doz; haftada 2 defa 2,5 mg (5 siklus) şeklindedir.

Yan etkileri; akne, sıvı retansiyonu, hirsutismus, libido azalması, ses kalınlaşması ve göğüslerde küçülmedir. Danazol'dan 5 kat daha pahalıdır. Bu nedenlerle menoraji tedavisinde birinci seçenek değildir (10).

#### GnRH analogları:

Hipofizdeki GnRH reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanır ve GnRH salgılayan hücrelerde desensitizasyon oluşturur. Böylece gonadotropin salınımı ve ovulasyon baskılanır. Amenore ve endometrial atrofi oluşturur.

Menstrüel kanamayı %90'dan fazla azaltır (16).

Yan etkileri; hipoöstrojenemiye bağlı vaginal kuruluk, disparoni, 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 menoreji tedavisinde birinci seçenek değildir (10).

Progestagenler:

Siklik progestogenler son 30 yıldır DUK 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. Çalışmalar kısa süreli protokolün etkinliğinin düşük olduğunu göstermiş, bu nedenle uzun süreli protokol tercih edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda ortalama %36-50 oranında kanamayı azalttığı gösterilmiştir (17).

Progestagenlerin etki mekanizması; endometriyumda östrojen ve progesteronu down regüle ederek endometrial parakrin mekanizmayı inhibe etmesidir. Tedaviye başlanan siklusta etkisi az iken 2.-3. sikluslarda belirgindir. Çalışmalarda bazı hastalarda beklenenin aksine kanamayı artırdığı görülmüş ve bu hastaların ovulatuvar siklusları olan DUK'lı kadınlar olduğu fark edilmiştir. Yani progestagenler ovulatuvar sikluslu DUK'da kanamayı artırır (11,12,17,18).

Yan etkileri; premenstrüel sendrom benzeri durum; şişkinlik, ödem, kilo artışı, baş ağrısı, göğüslerde hassasiyet, bulantı, 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 hergün ilaç alınması gerekliliği hasta uyumunu oldukça azaltır.

Uzun etkili progestagenler; En sık kullanılan depo-medroksiprogesteron asetat depot (intramüsküler) (DMPA)'dır. 3 aylık doz 150 mg.'dır. Diğerleri; Norplant (levonorgestrel salgılayan implant) ve İmplanon (etonorgestrel salgılayan implant)'dır.

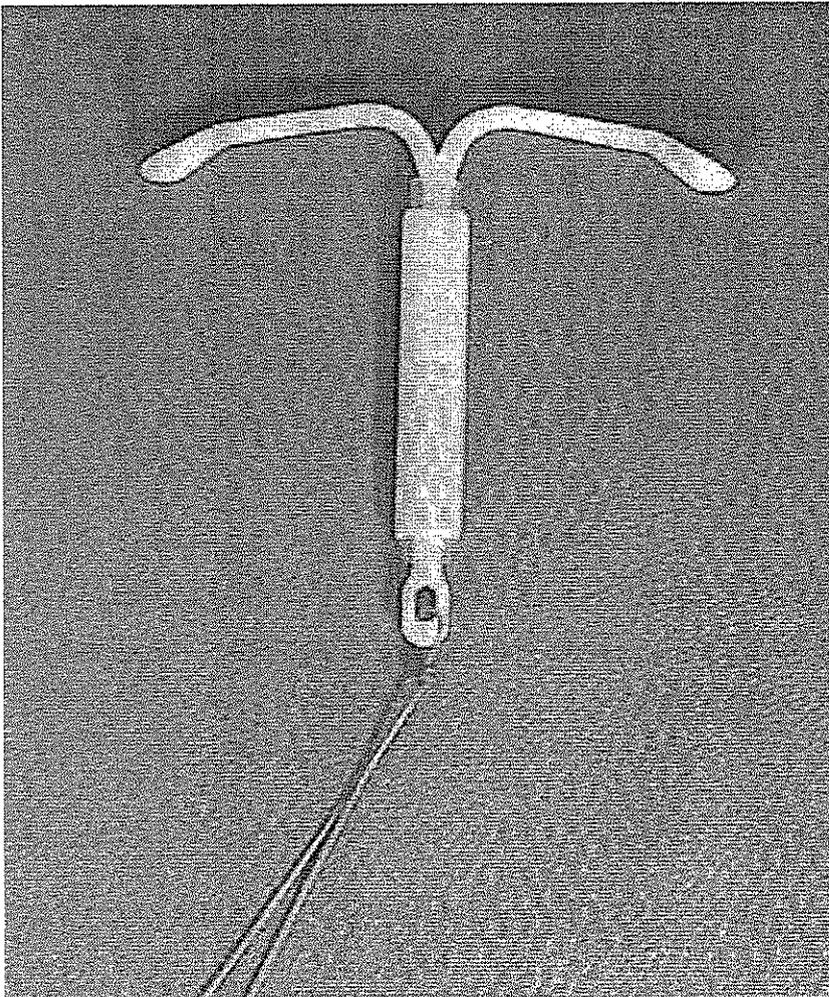
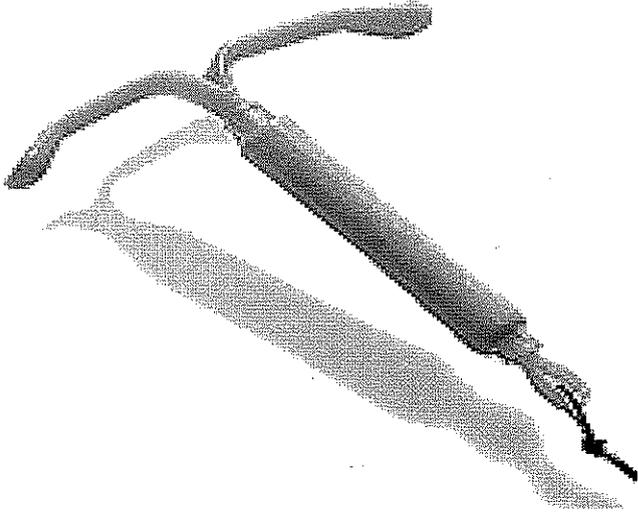
Depo progesteronlar özellikle ilk aylarda irregüler kanama ve lekelenme yaparlar. Kullanım devam ederse hastaların çoğunda amenore gelişir.

Yan etkileri nedeniyle hastaların %20-50' si 1 yılın sonunda ilacı bırakır. Bu yan etkiler; irregüler kanama, kilo artışı, göğüslerde hassasiyet, depresif ruh hali, vaginal kuruluk ve libido azalmasıdır. Ayrıca 5 yıl içinde kemik dansitesinde azalma yaptığı ve lipid profilini olumsuz yönde etkilediği de görülmüştür (12,18).

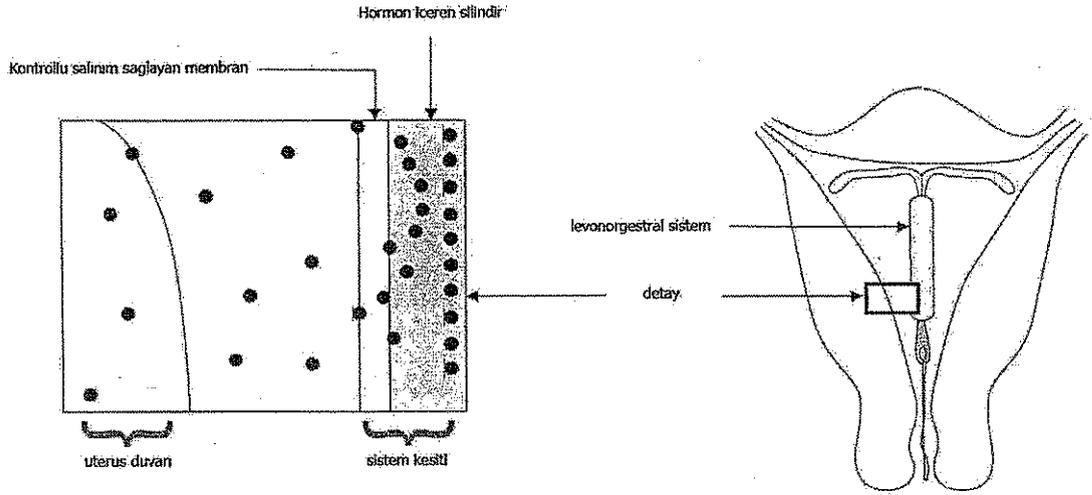
Lokal etkili progesteronlar; Endometriumda lokal progesteron salgılayarak atrofi oluştururlar. İlk kullanılan lokal progesteron salgılayan rahim içi araç günde 65 µg. Progesteron salgılayan ve toplam 38 mg. Progesteron içeren Progestasert'tir®. Progestasert®, 1976'da ABD İlaç ve Gıda Dairesinin (FDA)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

Levonorgestrel salgılayan RIA (Mirena®) 1990'da üretildiği ülke Finlandiya ve 2000'de ABD'de FDA onayını almıştır. Leriaş OY (Turku Finlandiya) tarafından üretilmekte ve 102 ülkede kontrasepsiyon, 98 ülkede menoraji ve 87 ülkede hormon replasman tedavisinde kullanılmaktadır (12,18).

MIRENA®;



Mirena®; T şekilli, 32 mm. boyunda plastik bir araçtır. Vertikal kolunda kontrollü hormon salınımı sağlayan baryum sülfat içeren bir membran ve içinde polidimetilsiloksane ile karışık toplam 52 mg. Levonorgestrel içeren steroid rezervuar bulunur. Vertikal koldan 24 sa.’te 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 ultrasonda görmek zordur.



Levonorgestrel içeren rahim içi aracın etki mekanizması (Schering OY, Türku, Finland)

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

Polidimetilsiloksane invitro lokal ya da sistemik toksisitesi olmadığı gösterilmiş biyoyumlu bir materyaldir. Benzer materyal protezlerde ve kontraseptif implantlarda (örn.: norplant) kullanılıyor.

Mirena®’nın önerilen kullanım süresi 5 yıldır (18-20).

Mirena® son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biridir. Başlangıçta sadece kontrasepsiyon için önerilmişken çeşitli klinik durumlarda geniş ve başarılı kullanım alanı bulmuştur.

Levonorgestrelli RIA (LNG-RIA); güvenli, etkili, uzun süreli bir kontraseptif araçtır. Ayrıca normal periyodlu veya menorejili kadınlarda menstrüel kan kaybını azaltır. Adenomyozis veya endometriozis gibi benign jinekolojik hastalıkların

tedavisinde ve kombine hormon replasman tedavisinde progestin komponenti olarak kullanılır.

Kontraseptif amaçla kullanılan birçok hormonal yöntemin etki mekanizması, 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-RIA 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 fonksiyonunu 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 korumaktadır (18,19,21).

Takıldıktan 15 dk. sonra kanda levonorgestrel tespit edilebilir (22). Maksimum plazma konsantrasyonu 175-1589 nmol/lit.'dir ve takıldıktan sonra 1-2 sa içinde bu dozlara ulaşılır. 3 ay sonra ortalama plazma konsantrasyonu 142±46 ng/lit., 2 yıl sonra ise 81±22 ng/lit.'dir. Bu değerler levonorgestrel içeren implant ve progestogen mini-pillere kıyasla oldukça düşüktür (20,23,24). Levonorgestrel dolaşımında güçlü bir şekilde seks hormon bağlayan globulin'e bağlanır. Endometriumdaki konsantrasyonu plazmadakinin 1000 katıdır (20,24).

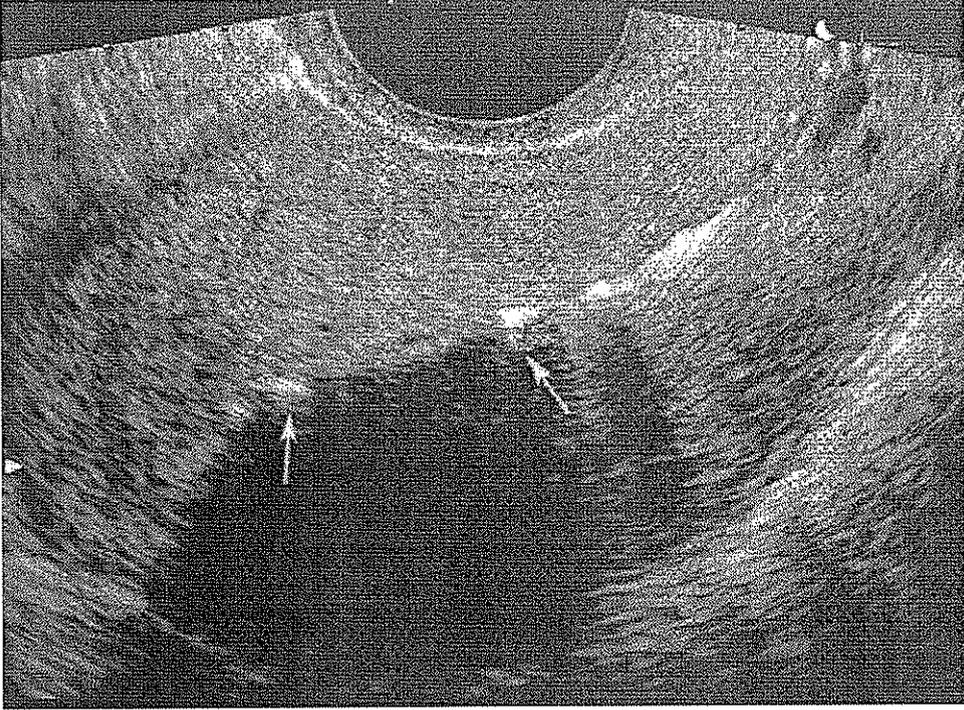
### **LNG-RIA'nın yerleştirilmesi;**

Menstrüasyon gören kadında yerleştirme zamanı siklusun ilk 10 günüdür. Pratikte yerleştirme zamanı, menstrüel kanamanın başlangıcından itibaren 3-10 gün içindedir. Amenoreik bir kadında herhangi bir zamanda ya da menstrüasyonun 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. Sistem 5 yıl sonra çıkarılmalıdır (12).

Mirena®'nın yerleştirilmesi için eğitim gereklidir. Çünkü diğer RIA'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. Gerekğinde paraservikal lokal anestezi yapılabilir ve servikal kanal 5 mm.'ye kadar genişletilebilir. Vaginal veya oral misoprostol yerleştirilmeden 10-12 sa. 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 ultrason ile fark edilmesi eğitim gerektirir çünkü rezervuar ultrasonografik olarak neredeyse görünmezdir, sadece gölgesi görülebilir. Yerleştirmeye ilgili oluşabilecek pelvik enfeksiyonlar; yerleştirmeden önceki servikal enfeksiyonları tedavi ederek ve aseptik yerleştirme teknikleri kullanılarak önlenir (19).



(Mirena®'nın USG görüntüsü)



(Mirena®'nın ayakta direkt batın grafisindeki görüntüsü)

Yan kollar uterus boşluğunda çok yüksekte ayrılırsa açılmazlar ve aracı ileri itmek myometriuma penetrasyona yol açabilir. Sonraki birkaç ayda uterus kontraksiyonları aracı myometrium veya periton boşluğuna doğru itebilir. Sonuç olarak levonorgestrel uterus boşluğuna doğru salınımı yetersiz kalır. Bu da kontraseptif etkinlik ve diğer etkilerini azaltır. Kanama artışı ve hatta ektopik gebelik oluşabilir (19).

### **Biyolojik etkileri;**

Serviks: Mirena® uygulamasını takiben servikal mukusun daha visköz hale geldiği ve sperm penetrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (25).

Endometrium: Uterusta lokal levonorgestrel salınımı endometrium üzerinde 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 incelmeye ile sonuçlanır. LNG-RIA'nın takılmasından sonraki ilk aylarda sekretuar görünümde olan endometrium desidualize olmuş stromanın arasında hala görünse de bir ay sonra siklik aktivitede belirgin bozulma olur (25-27). Kullanım uzadıkça morfolojik değişiklikler endometriumda daha düzenli dağılım gösterirken hormonal olmayan RIA'larda 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 (20,28). Lökosit infiltratı endometriumda rahim içi araç varlığının bir özelliğidir ve genelde beraberinde fokal nekroz alanları vardır (21,28).

LNG-RIA endometriumda belirgin damarsal değişikliklere neden olur. Bunlar; uterin arterlerde kalınlaşma, spiral arterlerin formasyonunda baskılanma ve büyük genişlemiş damarların bulunmasıdır. Bunlar direkt olarak kırılma kanaması ile bağlantılı olmasa da ekstrasellüler matriksin azalması vasküler frajilitenin arttığını gösterir (29).

Levonorgestrel ayrıca endometriumda lokal olarak insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan proteini artırır ve insülin benzeri büyüme faktörü azalır. Ayrıca

östrojenin mitojenik aktivitesini durdurur. Plazminojen aktivator inhibitörü azaltır. Progesteron reseptörlerini azaltan glycodelin A yapımını artırır. Böylece sitokinler yoluyla da kanamayı durdurucu özelliği vardır (20).

En az 4 yıl Mirena® kullanımı sonucu endometrial mikropolipler ortaya çıkabilir. Bunlar sonradan oluşan kanamalara neden olabilirler (30,31).

Overler: Levonorgestrel günlük 50 µg.'lık dozu ovulasyonu inhibe eder. LNG-RIA'dan salgılanan günlük 14 µg.'lık doz over fonksiyonlarını etkilemez. Ancak levonorgestrel gonadotropin sekresyonunu azaltarak folikül büyümesini durdurduğu ve böylece bazı hastalarda ovulasyonun olmadığı görülmüştür (32). Kist oluşumunun bir diğer açıklaması da ovulasyonun parsiyel baskılanması ve oluşan foliküllerin çatlamayarak persiste etmesidir. Bu da LNG-RIA kullanan bazı kadınlarda over kisti oluşumunu ve anovulasyonu açıklar.

Levonorgestrel hipotalamohipofizer aksın çalışmasını değiştirerek anovulasyona neden oluyor olabilir (32,33). 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 (20,34-37).

#### **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 (38). LNG-RIA'nın kontraseptif etkisinden tek bir mekanizma sorumlu değildir.

Ovulasyon inhibisyonunun önemli olmadığı düşünülmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada ilk 1 yıllık kullanım sürecinde %85 kadında ovulatuar sikluslar bildirilmiştir (39,40).

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. Copper-T ve Nova-T ile 6/100 olan ektopik gebelik oranı LNG-RIA'da 0,02-0,03/100 olarak bulunmuştur. Tek bir gebelik bile gözlenmeyen birçok çalışma

vardır (38,41,42). Ektopik gebelik oranının düşük olmasının nedeni LNG-RIA'nın 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 bileşikler üretir (örn.: prostaglandinler, östrojen ve östrojen progesteron kaynaklı büyüme faktörleri 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-RIA kullanan kadınların desidualize endometriyumlarında IGFBP-1 için güçlü stoplazmik boyanma fark edilmiştir. Bu bulgular IGF-1 etkisinin IGFBP-1 tarafından baskılanmasının, LNG-RIA'nın endometriumdaki progestin ve antiöstrojenik etkilerinin moleküler mekanizmalarından biri olabileceğini göstermektedir.

Menoraji: Mirena® 98 ülkede menoraji tedavisinde kullanılmaktadır. Bu konuda tüm dünyada birçok çalışma yapılmış ve LNG-RIA takılmasından 3 ay sonra kan kaybının ortalama %86, 1 yıl sonra %97 oranında azaldığı birçok klinisyen tarafından gösterilmiştir (13,18,36,43-47). Menoraji perimenapozal çağıdaki kadınlarda en sık histerektomi nedenidir. Bu hastaların büyük bir kısmı erken menapoza girmektense konservatif tedaviyi denemek istemektedirler. LNG-RIA en fazla bu yaş grubundaki hastalarda memnuniyet verici bir tedavi olarak nitelendirilmiştir. Mirena®'nın histerektomi ile etkinlik, hasta memnuniyeti ve maliyet açısından karşılaştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır (48-50). Yapılan maliyet çalışmalarında LNG-RIA'nın histerektomi'den 3 kat daha ucuz olduğu gösterilmiştir (51-53).

Uygulama sonrası ilk 3 aylık dönemde endometrium laktasyonel amenoredekine benzer, ince, inaktif epitele dönüşür fakat stromada yoğun bir desidualizasyon vardır. Endometrial kalınlık, luteal fazda ilk 3 ayda 11 mm'den 4.5 mm'ye düşer ve bu sınırdaki kalır (29). Endometrium süpresyonu, uygulama sonrası

sikluslarda menstrüel kanama miktarı ve kanama günlerinde %75'den daha fazla bir azalmaya neden olur. Yapılan ilk randomize çalışmada, ilk yılda kadınların %90'ında menstrüel kanama miktarında ve %30'unda dismenore semptomlarında azalma olduğu bildirilmiştir (54).

Son 90 günde hiç kanamanın olmaması olarak tanımlanan amenore, ilk yılın sonunda kadınların %20-35'inde görülmektedir (55,56). 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 (18).

Kanamayı azaltmasının yanısıra LNG-RIA dismenore ve premenstrüel şikayetleri de azaltmaktadır. Mirena® takılan hastaların %80'inde dismenore ve premenstrüel semptomların azaldığı görülmüştür (57).

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-RIA 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 menstrüasyon görülür. Kadınlara LNG-RIA'nın kontraseptif etkisinin tamamen geri dönüşlü olduğu ve fertilitenin araç çıkarıldıktan sonra hemen geri döneceği anlatılmalıdır (18,20,57).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT): 87 ülkede hormon replasman tedavisinin komponenti olarak kullanılmaktadır. Östrojen replasman tedavisi alan kadınların endometrial hiperplazi ve neoplaziye karşı korunmak amacıyla progesterinleri 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 (58-62).

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 yanıtızsız hale getirmektir. Bu amaçla kullanılan oral progestagenler, hasta uyumunun az olması ve sistemik yan etkiler nedeniyle sık kullanılmamaktadır (61,63). 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-RIA takılarak östrojenin hiperplazi yapıcı etkisinin önlenmesi planlanmıştır. Yine de bu endikasyonla kullanım için yeterince çalışma yoktur ve rutin kullanımda değildir (61,63).

Endometriozis: LNG-RIA, menorajisi olan kadınlarda dismenore ve premenstrüel semptomları azalttığına görülmesi üzerine endometriozis tedavisinde de denenmiştir (64,65). Birçok çalışmada LNG-RIA takılan hastalarda endometriozis odaklarında gerileme laparoskopik olarak gösterilmiştir. Bu hastalarda CA-125 düzeyleri de anlamlı olarak düşmüştür (64-66,68).

Sonuçta LNG-RIA endometriozis tedavisi için de iyi bir seçenektir ancak rutin kullanım için daha fazla çalışma gereklidir (66,67).

Adenomyozis: Reprodüktif çağıdaki kadınlarda sık görülen menoraji, infertilite ve dismenore nedenlerindedir. Endometrial glandların ve stromanın myometrium içinde ektopik olarak bulunması ve hiperplazisi olarak tanımlanır. Özellikle 4. ve 5. dekatta %1 kadında görülür. Patoloji de ise sıklık %20-35'dir. Kesin tanısı yalnız operasyon sonrasında patolojik olarak konuluyordu. Ancak son yıllarda MR ile tanı koymak kolaylaşmıştır (69,70).

LNG-RIA içeriğindeki levonorgestrel ile adenomyozisteki ektopik odakları atrofiye uğratar ve semptomları azaltır. Birçok çalışmayla görülmüştür ki LNG-RIA adenomyozis tedavisinde iyi bir alternatiftir (69,71).

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 durdurarak endometrial dokuyu atrofiye uğratar. Endometrial hiperplazi ve myom tedavisinde bu mekanizmayla etkili olduğu sanılmaktadır (72). Ayrıca Mirena® uterin arter kan akımını azaltarak myomun küçülmesini sağlar (73). Özellikle opere olması mümkün olmayan veya fertilitmesini

korumak isteyen kadınlarda LNG-RIA, seçilmiş vakalarda myom ve endometrial hiperplazide iyi bir seçenektir (66,67,72,74). Yine de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Adenomyozis, myoma uteri ve endometrial hiperplazilerde oral medroksiprogesteron ve depo medroksiprogesteron tedavi amaçlı kullanılır. Ancak etkinlik için gereken yüksek dozlar sistemik yan etki nedeniyle hastaların tedaviyi bırakmasına neden olmaktadır. Etki mekanizması lokal levonorgestrel gibi değildir. Yüksek doz progesteron, ovulasyonu inhibe ederek endometriumu atrofiye uğratar ki bu da tercih edilmez (19,75,76).

Myomların tedaviye yanıtı için submukozal olmamaları gerekir. Kavite içine baskı yapan myomlar LNG-RIA'nın pozisyonunu ve etkinliğini azaltır, hatta kanamayı artırabilir (77,78).

#### **Metabolik etkileri:**

Lokal olarak salgılanan günlük 14 µg levonorgestrelin çok düşük miktarda dolaşıma karışır. Bu nedenle steroid hormondan kaynaklanan metabolik değişiklikler anlamlı değildir. 12 ay takip edilen hastalarda LNG-RIA'nın 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 (23,34,79,80). Sonuçta denilebilir ki levonorgestrel lipid profilini anlamlı etkilemez (81-84).

Glukoz metabolizmasına etkisinin incelendiği bir çalışmada, serum glukoz ve insülin miktarı değişmemiş, daha az insülin duyarlılığına sebep olduğu görülmüştür (85,86).

Kemik üzerine etkisi konusunda levonorgestrel ile 2,5 mg. medroksiprogesteron asetat karşılaştırılmış; levonorgestrelin femur boynunda mineral yoğunluğunu daha fazla arttırdığı görülmüştür (86).

LNG-RIA uygulamasının ilk aylarında sıkça görülen diğer hormonal yan etkiler; akne, göğüslerde gerginlik ve hassasiyet, hirsutismus, baş ağrısı, depresif ruh hali ve şişkinliktir (51). Bu etkiler ilk 6 aydan sonra kaybolur.

Mirena® ile birlikte gebelik oluşursa teratojenite (virilizasyon) olasılığı tümüyle ekarte edilemez. Ancak bugüne kadar karşılaşılmış anomalili doğum olmamıştır. Yine de hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. Anne sütüne geçen bebek için risk oluşturması mümkün değildir. Anne sütü miktarı ve kalitesini de etkilemez (12).

#### **Yan etkiler:**

En sık yan etkileri; %10 hastada görülen kanama paterni değişikliği ve overde folikül kisti oluşumudur. LNG-RIA ilk 3-6 ayda %45,6 oranında lekelenme şeklinde kanama yaparken, 6. aydan sonra %20-35 hastada amenore görülür (55,56). Lekelenmenin 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-βhidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesini artırır, bu da kanamaları artırabilir (55,56).

LNG-RIA'nın kullanımının ilk aylarında folikül kisti insidansı %12-30 olarak bildirilmiştir. Bu kistler 3 cm.'yi geçmeyen, basit, ağrı yapmayan ve kendiliğinden kaybolan kistlerdir (18,20,51). Kistlerin oluşum mekanizması; ovulasyonun parsiyel süpresyonu sonucu ovaryan folikülün gelişimi ancak çatlayamayarak 1-2 ay persiste etmesidir (18).

RIA'nın mekanik etkilerine bağlı, pelvik ağrı ve perforasyon nadirdir. Aracın ilk takılması ve sonrasındaki 1 ay içinde pelvik ağrı görülme oranı %18 iken daha sonra bu şikayet tamamen kaybolmuştur (51). Mirena®'ya bağlı yabancı cisim reaksiyonu ve enfeksiyon görülmemiş, hatta Mirena®'nın PID riskini oral kontraseptifler kadar azalttığı görülmüştür. Bunun nedeni levonorgestrelin servikal mukusu kalınlaştırarak assendan geçişi önlemesidir (20,51).

Genel olarak yan etkilerinin oranına bakıldığında en sık yan etkisinin %60'a varan oranla oligomenore ve amenore, lekelenme, sonra sırasıyla mastalji, over kisti ve kilo artışı olduğu görülür (18,20,51).

### **LNG-RIA' ların olumlu etkileri (103):**

- Güvenli,
- Etkin,
- Uzun süre etkili,
- Adet kanamasını azaltır.
- Dış gebelik riskini azaltır.
- Cinsel ilişkiden bağımsız,
- PID riskini azaltır.
- Fertilitenin dönüşü hemen.

### **LNG-RIA' ların olumsuz Etkileri (103):**

- Adet düzensizliği,
- Amenore, hipomenore, lekelenme,
- Sistemik yan etkiler (akne, mastalji, mood değişiklikleri, baş ağrısı, overde folikül kisti),
- CYBE (cinsel yolla bulaşan enfeksiyon)' lara karşı koruyucu değil.

### **Hormon salgılayan RIA' lar için DSÖ uygunluk kriterleri (87)**

#### **1. DSÖ I: Kullanılmasında sakınca olmayan durumlar**

- Yaş  $\geq 20$ ,
- Obezite,
- Sigara içenler,
- Hafif baş ağrısı,
- Jinekolojik/Obstetrik Durumlar:
  - Emzirenlerde doğum sonrası 6. haftadan sonra,
  - Emzirmeyenlerde doğum sonrası 4. haftadan sonra,
  - Preeklampsi öyküsü olanlar,
  - Ektopik gebelik öyküsü,
  - Gebeliğe bağlı diyabet öyküsü,
  - Sezaryen öyküsü,
  - Düşük sonrası (ilk trimester enfeksiyon ya da riski yoksa),

- PID öyküsü (sonrasında gebelik oluşmuşsa ve CYBE riski yoksa),
- Düzensiz veya aşırı/uzun süren adet kanaması,
- Şiddetli dismenore,
- Endometriozis,
- İyi huylu over tümörleri,
- Servikal ektropiyon.
- Meme Hastalıkları:
  - İyi huylu meme hastalıkları,
  - Ailede meme kanseri öyküsü,
  - İyi huylu meme kitlesi.
- Kardiyovasküler Hastalıklar:
  - Orta derecede hipertansiyon olguları (Kan basıncı 180/110 mmHg'nın altında),
  - Tromboembolik hastalıklar (derin veya yüzeysel ven trombozu, pulmoner emboli),
    - Komplikasyonsuz kalp kapak hastalığı,
- Kronik Hastalıklar/Diğer Durumlar:
  - Tiroid hastalıkları,
  - Epilepsi,
  - Şistozomiazis,
  - Antibiyotik veya antiepileptik kullanımı,
  - Safra kesesi hastalıkları,
  - Hepatit taşıyıcılığı,
  - Sıtma,
  - Pelvis dışında tüberküloz,
  - Talasemi, orak hücre ya da demir eksikliği anemisi.

## **2. DSÖ II: Yararları risklerinden fazla olan durumlar:**

- Yaş <20,
- Nullipar,
- Şiddetli baş ağrısı (migren dahil),
- 2.trimestr düşük sonrası,
- PID öyküsü (sonrasında düşük oluşmamışsa ve CYBE riski yoksa),

- Vajinit (pürülan servisit olmaksızın),
- Uterin kaviteyi etkilemeyen ve RIA uygulanabilen uterin/servikal şekil bozukluğu),
- Prekanseröz servikal lezyonlar (servikal intraepitelyal neoplazi),
- Tanı konmamış meme kitlesi,
- HIV pozitif,
- Geçirilmiş, ancak şiddeti bilinmeyen hipertansiyon öyküsü,
- Felç (SVO),
- Komplikasyonlu kalp kapak hastalığı,
- Hiperlipidemi,
- Diyabet (gebeliğe bağlı diyabet öyküsü hariç),
- KOK kullanımına bağlı kolestaz öyküsü,
- Hafif (kompanze) siroz.

### **3. DSÖ III: Riskleri yararlarından fazla olan durumlar:**

- Doğum sonrası ilk 4 hafta,
- Mevcut meme kanseri,
- Geçirilmiş meme kanseri (son 5 yıldır hastalığa ait herhangi bir bulgu saptanmamışsa),
- AIDS varlığı veya yüksek CYBE/HIV riski,
- Aktif viral hepatit,
- Dekompanze siroz, şiddetli karaciğer fibrozisine neden olan şistozomiyazis,
- Karaciğer tümörleri (iyi ya da kötü huylu),
- İyi huylu trofoblastik hastalık.

### **4. DSÖ IV: Kullanılmaması gereken durum:**

- Gebelik,
- Halen ya da son 3 ay içinde aktif CYBE (pürülan servisit dahil) ya da PID,
- Düşük ya da doğumu izleyen sepsis,
- Tanı konmamış şiddetli vajinal kanama,
- RIA'nın doğru uygulamasını engelleyecek kadar bozulmuş uterin kavite,
- Tedavi edilmemiş serviks, endometriyum ya da over kanseri,

- Kötü huylu trofoblastik hastalık,
- Pelvik tüberküloz.

## MATERYAL METOD

Çalışmaya 01.01.2009 ile 12.12.2010 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine menoraji şikayetiyle başvuran 30-48 yaş arası 163 kadın dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri; menorajisi olan, 30-50 yaş arasında, uterus boyutları 10 gebelik haftasından küçük ve submukozal myom ya da polipi olmayan, alınan endometrial biyopsi sonucu malignite veya atipik hiperplazi gelmeyen, çocuk isteği olmayan, çalışmaya katılmaya gönüllü kadınlar.

Çalışmaya alınmama kriterleri; sebebi bilinmeyen vaginal kanaması olan, over ve meme dahil jinekolojik kanser öyküsü olan, karaciğer hastalığı, Diabetes Mellitus gibi kronik hastalığı olan, PID ve son 3 ay içinde geçirilmiş septik abort öyküsü olanlar, uterus boyutları 10 gebelik haftasından büyük veya submukozal myom veya polipi olanlar, biyopsi sonucu malignite şüphesi olanlar ve çocuk isteği olanlar olarak belirlendi.

Çalışma için 28.06.2011 tarihinde, dosya nosu 11-BADK-042 olan etik kurul onayı alındı.

Hastalardan; dosyalarındaki telefonlardan ulaşılabilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 163 hastaya (Mirena® kullanan) telefon ile ulaşılarak anket soruları soruldu. Anketteki sorular konu ile ilgili literatür taraması yapıldıktan sonra oluşturuldu. Anket açık ve kapalı uçlu sorulardan oluşmaktaydı (EK-1). Anket formları aynı hekim tarafından tüm hastalara telefon ile aranılarak dolduruldu. Mirena® kullanıcılarının ilk muayeneye geldiklerinde ve Mirena® takıldıktan sonra kontrole geldikleri ilk 6 ay içerisinde ölçülen hemoglobin ve hemotokrit düzeyleri alındı.

Çalışmaya katılan tüm kadınlar uygulamanın 1. yılından sonra adet düzenleri, sistemik yan etkiler ve yöntemden memnuniyet ve eş memnuniyeti açısından sorgulandı.

### **İstatistiksel Yöntemler:**

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı (2x2 biçimindeki tablolarda 5'den küçük beklenen değer olması halinde Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı). Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Hb ve Hct düzeylerinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov normallik testi ile incelendi ve her iki değişkenin de normal dağılıma uygun olduğu bulundu. Hb ve Hct düzeyleri yönünden LNG-RIA öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırmalarda bağımlı iki örneklem t testi, hasta ve eşler için ayrı ayrı olmak üzere memnun olanlar ile olmayanlar arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma biçiminde ifade edildi. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

## BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2009 ile 12.12.2010 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine menoraji şikayetiyle başvuran 30-48 yaş arası 163 kadın dahil edildi.

Çalışmamızda başlangıç ortalama hemoglobin düzeyi  $11.05 \text{ g/dl} \pm 1.76$  ve ortalama hematokrit düzeyi  $\%34.50 \pm 4.88$  idi. İlk 6 ay içerisindeki ortalama hemoglobin düzeyi  $12.09 \text{ g/dl} \pm$  ve ortalama hematokrit düzeyi  $37.43 \text{ g/dl} \pm 4.06$  idi. LNG-RIA uygulama öncesi ve sonrasındaki hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı artış görülmüştür ( $p < 0.05$ ), (Tablo 1).

**Tablo 1.** LNG-RIA öncesi ve LNG-RIA sonrasında Hb ve Hct düzeylerindeki değişim.

	LNG-RIA Öncesi		LNG-RIA Sonrası		p
	ort $\pm$ ss	min-max	ort $\pm$ ss	min-max	
<b>Hb</b>	$11.05 \pm 1.76$	6.50-14.60	$12.09 \pm 1.55$	8.00-15.00	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hct</b>	$34.50 \pm 4.88$	20.30-44.50	$37.43 \pm 4.06$	26.30-45.50	<b>&lt;0.001</b>

LNG-RIA öncesi ve sonrasındaki kanama paternlerinin dağılımına baktığımızda; LNG-RIA öncesinde  $\%18.4$  hastada düzenli iken  $\%81.6$  hastada düzensizdi. LNG-RIA sonrasında  $\%80.4$  hastada düzenli (amenore-lekelenme),  $\%19.6$  hastada düzensiz (sık kanama) olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Kullanım öncesinde  $\%76.7$  hastada ara kanama varken,  $\%23.3$  hastada ara kanama yoktu (Tablo 2).

Dismenore LNG-RIA öncesinde  $\%52.1$  hastada varken LNG-RIA sonrasında  $\%17.8$  hastada mevcuttu. Dismenore semptomunu azaltma üzerinde ileri düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Pelvik ağrı LNG-RIA öncesinde  $\%60.7$  hastada mevcutken, sonrasında  $\%28.8$  hastada mevcuttur. Pelvik ağrıyı azaltma üzerinde de ileri düzeyde anlamlı saptanmıştır (Tablo 2).

PMS LNG-RIA öncesinde %22.1 hastada mevcutken, sonrasında %6.1 hastada mevcuttur. PMS' yi azaltmada da ileri düzeyde anlamlı saptanmıştır (Tablo 2).

Disparoni LNG-RIA öncesinde %38 hastada mevcutken, sonrasında %10.4 hastada mevcuttur. Disparoniyi azaltmada da ileri düzeyde anlamlı saptanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** LNG-RIA öncesi ve LNG-RIA sonrasında parametrelerindeki değişim.

		LNG-RIA Öncesi		LNG-RIA Sonrası		P
		n	%	n	%	
Adet	"düzenli"	30	18.4	131	80.4	<0.001
	"düzensiz"	133	81.6	32	19.6	
Ara Kanama	"var"	125	76.7			
	"yok"	38	23.3			
Dismenore	"var"	85	52.1	29	17.8	<0.001
	"yok"	78	47.9	134	82.2	
PMS	"var"	36	22.1	10	6.1	<0.001
	"yok"	127	77.9	153	93.9	
Disparoni	"var"	62	38.0	17	10.4	<0.001
	"yok"	101	62.0	146	89.6	
Pelvik ağrı	"var"	99	60.7	47	28.8	<0.001
	"yok"	64	39.3	116	71.2	

LNG-RIA sonrasında hastaların; %7.4' ünde akne de artış olurken, %92.6' sında aynı kaldığı görülmüştür (Tablo 3).

Hastaların; %8.6' sında saç ve cilt yağlanması artışı olurken, %91.4' ünde aynı kalmıştır. %25.8' inde kiloda artış görülürken, %2.5' inde azalma görülmüş olup, %71.8' i aynı kiloda kalmıştır (Tablo 3).

Hastaların %15.3' ünde iştahta artış, %84.7' inde aynı kalmıştır (Tablo 3).

Hastaların %21.5' inde ödemde artış görülürken, %57.7' sinde ödem görülmemiş ve daha önceden ödem mevcut olan %20.9 hasta mevcuttu (Tablo 3).

Kullanıcıların % 23.9' unda mastaljide artış mevcutken, %21.5' inde daha önceki mastalji devam etmişti, %54.6' sında hiç mastalji görülmemiştir (Tablo 3).

Kullanıcıların %0.6' sında libidoda artış, %4.3' ünde azalma, %93.9' unda ise libidoda değişiklik olmadığını ifade etmiştir (Tablo 3).

Duygudurum, kullanıcıların %85.3' ünde aynı kalırken, %6.7' sinde alçak, %8' inde yüksek görülmüştür (Tablo 3).

Olguların %3.1' inde konstipasyon artmışken, %8' inde değişiklik olmamış, %89' unda ise konstipasyon görülmemiştir (Tablo 3).

Mirena® kullanıcılarının %1.2' sinde reflü, %3.1' inde bulantı arttığı görülmüştür (Tablo 3).

Kullanıcıların %5.5' i vajinal kurulukda değişiklik olmadığını ifade ederken, %94.5' inde vajinal kuruluk olmadığını ifade etmiştir (Tablo 3).

Mirena® kullanan kadınların %79.8' i kullandığı yöntemden memnun olduğunu söylerken, %20.2' si memnun olmadığını söylemiştir. Eşlerin %90.2' si eşinin kullandığı yöntemden memnunken, %9.8' inin memnun olmadığı saptanmıştır (Tablo 3).

**Tablo 3.** LNG-RIA sonrası yan etki ve memnuniyet parametrelerinin dağılımı.

		n	%
Akne	"artma"	12	7.4
	"aynı"	151	92.6
Saç yağlanması	"artma"	14	8.6
	"aynı"	149	91.4
Kilo	"artma"	42	25.8
	"azalma"	4	2.5
	"aynı"	117	71.8
İştah	"artma"	25	15.3
	"aynı"	138	84.7
Ödem	"yok"	94	57.7
	"artma"	35	21.5
	"aynı"	34	20.9
Mastalji	"yok"	89	54.6
	"artma"	39	23.9
	"aynı"	35	21.5
Libido	"yok"	2	1.2
	"artma"	1	0.6
	"azalma"	7	4.3
	"aynı"	153	93.9
Mood	"yüksek"	13	8.0
	"alçak"	11	6.7
	"aynı"	139	85.3
Konstipasyon	"yok"	145	89.0
	"artma"	5	3.1
	"aynı"	13	8.0
Reflü	"yok"	151	92.6
	"artma"	2	1.2
	"aynı"	10	6.1
Bulantı	"yok"	150	92.0
	"artma"	5	3.1
	"aynı"	8	4.9
Vajinal kuruluk	"yok"	154	94.5
	"aynı"	9	5.5
Memnuniyet	"var"	130	79.8
	"yok"	33	20.2
Eş memnuniyeti	"var"	147	90.2
	"yok"	16	9.8

Hasta memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ve sonrasındaki Hb ve Hct düzeylerinin dağılımı açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ), (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta memnuniyeti ve LNG-RIA kullanımına göre Hb ve Hct düzeylerinin dağılımı.

		Memnun	Memnun Değil	p
		ort±ss	ort±ss	
<b>Hb</b>	<b>LNG-RIA Öncesi</b>	11.13±1.80	10.73±1.55	0.245
	<b>LNG-RIA Sonrası</b>	12.13±1.53	11.93±1.61	0.521
	<b>p</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>Hct</b>	<b>LNG-RIA Öncesi</b>	34.72±4.97	33.62±4.45	0.249
	<b>LNG-RIA Sonrası</b>	37.47±4.08	37.28±4.06	0.813
	<b>p</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	

Hasta memnuniyetine göre LNG-RIA öncesi ve sonrası adet düzeni karşılaştırıldığında LNG-RIA öncesi adet düzeni ile memnuniyet arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). LNG-RIA sonrası adet düzeni ile memnun olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; adetlerin düzenli hale gelmesiyle memnuniyet arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ), (Tablo 5).

Hasta memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ara kanamaların olup olmaması karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ), (Tablo 5).

Hasta memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ve sonrasında dismenore olup olmaması karşılaştırıldığında LNG-RIA öncesi dismenore ile memnuniyet arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). LNG-RIA sonrası dismenore ile memnun olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; dismenorenin olmaması ile memnuniyet arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ), (Tablo 5).

Hasta memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ve sonrasında PMS olup olmaması karşılaştırıldığında LNG-RIA öncesi PMS ile memnuniyet arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). LNG-RIA sonrası PMS ile memnun olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; PMS' nin olmaması ile memnuniyet arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ), (Tablo 5).

Hasta memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ve sonrasında disparoni olup olmaması karşılaştırıldığında LNG-RIA öncesi disparoni ile memnuniyet arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). LNG-RIA sonrası disparoni ile memnun olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; disparoninin olmaması ile memnuniyet arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ), (Tablo 5).

Hasta memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ve sonrasında pelvik ağrının olup olmaması karşılaştırıldığında LNG-RIA öncesi pelvik ağrı ile memnuniyet arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). LNG-RIA sonrası pelvik ağrı ile memnun olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; pelvik ağrının olmaması ile memnuniyet arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ), (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hasta memnuniyetine göre LNG-RIA öncesi ve sonrası adet düzeni, dismenore, PMS, disparoni ve pelvik ağrı parametrelerinin dağılımı.

			Memnun		Memnun Değil		P
			n	%	n	%	
Adet	LNG-RIA Öncesi	"Düzenli"	24	18.5	6	18.2	0.970
		"düzensiz"	106	81.5	27	81.8	
	LNG-RIA Sonrası	"Düzenli"	122	93.8	9	27.3	<0.001
		"düzensiz"	8	6.2	24	72.7	
Kanama	LNG-RIA Öncesi	"var"	96	73.8	29	87.9	0.141
		"yok"	34	26.2	4	12.1	
Dismenore	LNG-RIA Öncesi	"var"	66	50.8	19	57.6	0.614
		"yok"	64	49.2	14	42.4	
	LNG-RIA Sonrası	"var"	14	10.8	15	45.5	<0.001
		"yok"	116	89.2	18	54.5	
PMS	LNG-RIA Öncesi	"var"	28	21.5	8	24.2	0.921
		"yok"	102	78.5	25	75.8	
	LNG-RIA Sonrası	"var"	4	3.1	6	18.2	0.005
		"yok"	126	96.9	27	81.8	
Disparoni	LNG-RIA Öncesi	"var"	48	36.9	14	42.4	0.704
		"yok"	82	63.1	19	57.6	
	LNG-RIA Sonrası	"var"	8	6.2	9	27.3	0.002
		"yok"	122	93.8	24	72.7	
Pelvik ağrı	LNG-RIA Öncesi	"var"	77	59.2	22	66.7	0.561
		"yok"	53	40.8	11	33.3	
	LNG-RIA Sonrası	"var"	28	21.5	19	57.6	<0.001
		"yok"	102	78.5	14	42.4	

Hasta memnuniyeti ile LNG-RIA sonrasında oluşan yan etkileri karşılaştırıldığında sadece eř memnuniyetinde anlamlı bir sonuç saptanmıştır ( $p<0.05$ ). LNG-RIA sonrası diğer yan etkiler karşılaştırıldığında; anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ), (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hasta memnuniyetine göre LNG-RIA sonrası yan etki ve eş memnuniyeti parametrelerinin dağılımı.

		Memnun		Memnun Değil		P
		N	%	n	%	
Akne	"artma"	8	6.2	4	12.1	0.265
	"aynı"	122	93.8	29	87.9	
Saç yağlanması	"artma"	11	8.5	3	9.1	0.908
	"aynı"	119	91.5	30	90.9	
Kilo	"artma"	35	26.9	7	21.2	0.282
	"azalma"	2	1.5	2	6.1	
	"aynı"	93	71.5	24	72.7	
İştah	"artma"	19	14.6	6	18.2	0.812
	"aynı"	111	85.4	27	81.8	
Ödem	"yok"	78	60.0	16	48.5	0.177
	"artma"	24	18.5	11	33.3	
	"aynı"	28	21.5	6	18.2	
Mastalji	"yok"	73	56.2	16	48.5	0.627
	"artma"	31	23.8	8	24.2	
	"aynı"	26	20.0	9	27.3	
Libido	"yok"	2	1.5	-	-	0.786
	"artma"	1	0.8	-	-	
	"azalma"	5	3.8	2	6.1	
	"aynı"	122	93.8	31	93.9	
Mood	"yüksek"	11	8.5	2	6.1	0.365
	"alçak"	7	5.4	4	12.1	
	"aynı"	112	86.2	27	81.8	
Konstipasyon	"yok"	115	88.5	30	90.9	0.901
	"artma"	4	3.1	1	3.0	
	"aynı"	11	8.5	2	6.1	
Reflü	"yok"	122	93.8	29	87.9	0.409
	"artma"	1	0.8	1	3.0	
	"aynı"	7	5.4	3	9.1	
Bulantı	"yok"	120	92.3	30	90.9	0.943
	"artma"	4	3.1	1	3.0	
	"aynı"	6	4.6	2	6.1	
Vajinal kuruluk	"yok"	123	94.6	31	93.9	0.879
	"aynı"	7	5.4	2	6.1	
Eş memnuniyeti	"var"	130	100.0	17	51.5	<0.001
	"yok"	-	-	16	48.5	

Eş memnuniyeti ve LNG-RIA öncesi ve sonrasında Hb ve Hct düzeylerinin dağılımı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ), (Tablo 7).

**Tablo 7.** Eş memnuniyeti ve LNG-RIA kullanımına göre Hb ve Hct düzeylerinin dağılımı:

		Memnun	Memnun Değil	P
		Ort±SS	Ort±SS	
Hb	LNG-RIA Öncesi	11.13±1.80	10.31±1.14	0.078
	LNG-RIA Sonrası	12.12±1.58	11.81±1.18	0.454
	p	<0.001	<0.001	
Hct	LNG-RIA Öncesi	34.73±4.93	32.31±3.82	0.059
	LNG-RIA Sonrası	37.49±4.15	36.84±3.18	0.546
	p	<0.001	<0.001	

Eş memnuniyetine göre LNG-RIA öncesi ve sonrası adet düzeni karşılaştırıldığında LNG-RIA öncesi adet düzeni ile memnuniyet arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). LNG-RIA sonrası adet düzeni ile memnun olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; adetlerin düzenli hale gelmesiyle memnuniyet arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ), (Tablo 8).

Eş memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ara kanamaların olup olmaması karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ), (Tablo 8).

Eş memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ve sonrasında dismenore olup olmaması karşılaştırıldığında LNG-RIA öncesi dismenore ile memnuniyet arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). LNG-RIA sonrası dismenore ile memnun olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; dismenorenin olmaması ile memnuniyet arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ), (Tablo 8).

Eş memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ve sonrasında PMS olup olmaması karşılaştırıldığında LNG-RIA öncesi PMS ile memnuniyet arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). LNG-RIA sonrası PMS ile memnun olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; PMS' nin olmaması ile memnuniyet arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ), (Tablo 8).

Eş memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ve sonrasında disparoni olup olmaması karşılaştırıldığında LNG-RIA öncesi disparoni ile memnuniyet arasında anlamlı bir

sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). LNG-RIA sonrası disparoni ile memnun olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; disparoninin olmaması ile memnuniyet arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ), (Tablo 8).

Eş memnuniyeti ile LNG-RIA öncesi ve sonrasında pelvik ağrının olup olmaması karşılaştırıldığında LNG-RIA öncesi pelvik ağrı ile memnuniyet arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). LNG-RIA sonrası pelvik ağrı ile memnun olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; pelvik ağrının olmaması ile memnuniyet arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ), (Tablo 8).

**Tablo 8.** Eş memnuniyetine göre LNG-RIA öncesi ve sonrası adet düzeni, dismenore, PMS, disparoni ve pelvik ağrı parametrelerinin dağılımı.

			Memnun		Memnun Değil		P
			n	%	n	%	
Adet	LNG-RIA	"düzenli"	26	17.7	4	25.0	0.499
	Öncesi	"düzensiz"	121	82.3	12	75.0	
	LNG-RIA	"düzenli"	125	85.0	6	37.5	<0.001
	Sonrası	"düzensiz"	22	15.0	10	62.5	
Kanama	LNG-RIA	"var"	111	75.5	14	87.5	0.365
	Öncesi	"yok"	36	24.5	2	12.5	
Dismenore	LNG-RIA	"var"	75	51.0	10	62.5	0.542
	Öncesi	"yok"	72	49.0	6	37.5	
	LNG-RIA	"var"	20	13.6	9	56.3	<0.001
	Sonrası	"yok"	127	86.4	7	43.8	
PMS	LNG-RIA	"var"	31	21.1	5	31.3	0.351
	Öncesi	"yok"	116	78.9	11	68.8	
	LNG-RIA	"var"	5	3.4	5	31.3	0.001
	Sonrası	"yok"	142	96.6	11	68.8	
Disparoni	LNG-RIA	"var"	53	36.1	9	56.3	0.191
	Öncesi	"yok"	94	63.9	7	43.8	
	LNG-RIA	"var"	11	7.5	6	37.5	0.002
	Sonrası	"yok"	136	92.5	10	62.5	
Pelvik ağrı	LNG-RIA	"var"	89	60.5	10	62.5	0.879
	Öncesi	"yok"	58	39.5	6	37.5	
	LNG-RIA	"var"	36	24.5	11	68.8	0.001
	Sonrası	"yok"	111	75.5	5	31.3	

Eş memnuniyeti ile LNG-RIA sonrasında oluşan yan etkileri karşılaştırıldığında sadece mastalji olanlarda anlamlı bir sonuç saptanmıştır ( $p<0.05$ ). LNG-RIA sonrası diğer yan etkiler karşılaştırıldığında; anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ), (Tablo 9).

**Tablo 9.** Eş memnuniyetine göre LNG-RIA sonrası yan etki parametrelerinin dağılımı.

		Memnun		Memnun Değil		P
		N	%	n	%	
Akne	"artma"	10	6.8	2	12.5	0.334
	"aynı"	137	93.2	14	87.5	
Saç yağlanması	"artma"	12	8.2	2	12.5	0.631
	"aynı"	135	91.8	14	87.5	
Kilo	"artma"	40	27.2	2	12.5	0.290
	"azalma"	3	2.0	1	6.3	
	aynı	104	70.7	13	81.3	
İştah	"artma"	23	15.6	2	12.5	0.740
	"aynı"	124	84.4	14	87.5	
Ödem	"yok"	88	59.9	6	37.5	0.228
	"artma"	30	20.4	5	31.3	
	"aynı"	29	19.7	5	31.3	
Mastalji	"yok"	82	55.8	7	43.8	0.009
	"artma"	38	25.9	1	6.3	
	"aynı"	27	18.4	8	50.0	
Libido	"yok"	2	1.4	0	0	0.364
	"artma"	1	0.7	0	0	
	"azalma"	5	3.4	2	12.5	
	"aynı"	139	94.6	14	87.5	
Mood	"yüksek"	13	8.8	-	-	0.216
	"alçak"	11	7.5	-	-	
	"aynı"	123	83.7	16	100.0	
Konstipasyon	"yok"	130	88.4	15	93.8	0.720
	"artma"	5	3.4	-	-	
	"aynı"	12	8.2	1	6.3	
Reflü	"yok"	137	93.2	14	87.5	0.487
	"artma"	2	1.4	-	-	
	"aynı"	8	5.4	2	12.5	
Bulantı	"yok"	135	91.8	15	93.8	0.735
	"artma"	5	3.4	-	-	
	"aynı"	7	4.8	1	6.3	
Vajinal kuruluk	"yok"	139	94.6	15	93.8	0.893
	"aynı"	8	5.4	1	6.3	

P < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## TARTIŞMA

Anormal uterin kanamalar jinekoloji polikliniğinde en sık karşılaşılan şikayetlerin başında gelir. Menoraji kadınların sosyal hayatını olumsuz yönde etkileyen önemli bir problemdir ve kadınlarda demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir (2,3,7-9).

Menorajisi olan kadınların çoğu reproduktif çağıdadır. Perimenapozal çağıdaki kadınlar için bile fertilitayı ve uteruslarını korumak, psikolojik açıdan önemlidir. Pekçok kadın bu nedenle öncelikle konservatif tedavileri tercih eder. Etkili ancak geri dönüşümlü ve yan etkileri en az olan tedavi arayışı klinisyenleri bu alanda birçok araştırmaya yöneltmiştir.

LNG-RIA jinekolojide son yıllardaki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmalar LNG-RIA'nın güçlü kontrasepsiyon etkinliğinin yanında; menoraji, endometrial hiperplaziler, hormon replasman tedavisi, endometriozis, adenomyozis gibi klinik durumlarda da etkili tedavi sağladığını göstermiştir (2,3,73,88,89). Ayrıca dismenore, premenstrüel semptomlar ve pelvik enfeksiyonlar üzerinde azaltıcı etkisi ve etkilerinin araç çıkarıldıktan sonra kaybolması ve endometrial atrofi gelişen kadınlarda bile 3 ay içinde menstrüel siklusun yeniden başlaması önemli avantajlarıdır (73,89).

LNG-RIA uterusu lokal olarak etki ettiğinden endometriumda daha yüksek doza ulaşarak etki etmekte ve daha az sistemik hormonal yan etki oluşturmaktadır. Esas olarak etkisini endometriumda atrofi oluşturup östrojene cevabı azaltarak gösterir. Yanı sıra levonorgestrelin prostaglandinler ve diğer sitokinler üzerinde azaltıcı etkisi de hem kanamayı azaltmada hem de dismenore ve premenstrüel semptomları gidermede etkilidir (12,18).

Oral progestagenler 30 yıldır DUK'da en sık kullanılan ilaçlar olmalarına rağmen etkileri zayıftır. Özellikle 5-10 günlük düşük dozlu (5-10 mg/gün) siklik tedavilerin etkinliği NSAID ve traneksamik asitten bile düşüktür. 5-25. günlerde 15 mg/gün'lük dozlar ise menstrüel kanamayı %80-85 oranında düşürür ancak ovulatuvar sikluslu kadınlarda kanamayı azaltmaz hatta artırabilir. Progesteronun etki mekanizması; endometrial östrojen ve progesteron reseptörlerini down regüle ederek, endometrial parakrin mekanizmaların değişimi ve ovulasyon inhibisyonu

yoluyla kanamayı azaltmaktır (84-86). Ancak etkili olabilmeleri için gereken yüksek dozlarda sistemik hormonal yan etki insidansı da artar. Yan etkiler kullanılan progestagenin tipi, dozu ve kullanım süresine bağlıdır. En sık görülenler sırasıyla; kilo artışı, baş ağrısı ve göğüslerde gerginlik hissidir (73). Oral progesteronlarda asıl problem ise hasta uyumu ve tedaviye devamın oldukça düşük olmasıdır. Özellikle ülkemizde olduğu gibi düşük sosyokültürel düzeyi olan hasta popülasyonlarında ilacın düzenli kullanılması ve düzenli kontrollere gelme oranı çok düşüktür. Hastaların önemli bir kısmı ayda 20 gün boyunca hergün 3 defa ilaç almak istemez. Bu da ilacın etkinliğini azaltır ve lekelenme, kanama artışı gibi düzensiz ilaç kullanımına bağlı etkiler oluşturarak hasta uyumunu daha da düşürür. Değişik çalışmalarda oral progestagenlerle 1 yıllık tedaviye devam oranı ortalama %30-65'dir (84-86).

Mirena® 98 ülkede menoreji tedavisinde kullanılmaktadır. Bu konuda tüm dünyada birçok çalışma yapılmış ve LNG-RIA takılmasından 3 ay sonra kan kaybının ortalama %86, 1 yıl sonra %97 oranında azaldığı gösterilmiştir (18,36,43-45,47).

Andersson ve Rybo Mirena® kullanımından iki siklus öncesi 80 ml üzerinde menstrüel kanaması olan 20 kadına Mirena® uygulanması sonucu 12 ay sonra ortalama menstrüel kan kaybının 176 ml'den 5 ml'ye düştüğünü ve ayrıca serum ferritin ve kan Hb'inde yükselme kaydedildiğini bildirmişlerdir (98).

Lethaby ve ark. 5 değişik grupta yaptıkları çalışmada Mirena®'yı; NSAID, traneksamik asit, oral norethisteron ve danazol ile menoreji 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 bulunmuştur (14,46).Mirena® ile Transservikal Endometrial Rezeksiyon'un (TCRE) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise 1 yıl sonunda kanama miktarı Mirena® ile %90, TCRE ile %98 azalmıştır (90).

Bizim çalışmamızda LNG-RIA öncesi ve sonrasındaki kanama paternlerinin dağılımına baktığımızda; LNG-RIA öncesinde %18.4 hasta düzenli adet görüyorken, %81.6 hastanın adetleri düzensizdi. LNG-RIA sonrasında

menstrüel siklüsün; %80.4 hastada düzenli (amenore-lekelenme), %19.6 hastada düzensiz (sık kanama) olduğu görülmüştür.

Mirena® kullananlarda görülen amenore ve menstrüel kanamanın azalması Hb seviyelerinde artışa neden olur. Nilsson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada başlangıç ve Mirena® kullanımın 3. ayındaki Hb değerlerini karşılaştırmış ve Hb konsantrasyonunda 12.9 g/dl'den 13.7 g/dl'ye belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir (99). Bizim çalışmamızda da başlangıç ortalama hemoglobin değeri 11.05g/dl±1.76 ve ortalama hematokrit değeri % 34.50±4.88 iken; ilk 6 ay içerisindeki ortalama hemoglobin değeri 12.09g/dl± ve ortalama hemotokrit değeri 37.43g/dl±4.06 idi. Hb ve Htc düzeylerinde uygulama öncesine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yükselme görülmüştür (p<0.01).

LNG-RIA uygulanan kadınlarda en önemli olumlu etki; menstrüel kan kaybının, yerleştirildiği ilk 3 ayda %86; 12 ay sonra ise %97 oranında azalmasıdır(98). Finlandiya' da 2001 yılında yapılmış bir çalışmada kadınların 1/3'ünde 6. ay sonunda amenore geliştiği görülmüştür (101). Brezilya' da 2002 yılında yapılmış bir başka çalışmada kadınların %44'ü 6. ay sonunda amenore tariflemişlerdir (102). Finlandiya' da 2004 yılında yapılmış bir çalışmada LNG-RIA'nın adet kanaması miktarını, süresini, dismenoreyi ve premenstrüel semptomları azalttığı görülmüştür (20).

Mirena®'nın en önemli etkisi endometriumda atrofi oluşturmaktır. 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 incelmeye ile sonuçlanır. Endometrial kalınlık, luteal fazda ilk 3 ayda 11 mm'den 4,5 mm'ye düşer (29). LNG-RIA'nın takılmasından sonraki ilk aylarda sekretuar görünümde olan endometrium desidualize olmuş stromanın arasında hala görünse de bir ay sonra siklik aktivitede belirgin bozulma olur (25-27). Kullanım uzadıkça morfolojik değişiklikler endometriumda daha düzenli dağılım gösterir. İlk aylardaki bu düzensiz yapılanma lekelenmelerin ilk aylarda sık görülmesinin de nedenidir.

Lekelenme literatürde ilk aylarda Mirena®'nın en sık yan etkisi olarak belirtilir (20). Bunun nedeni daha önce de anlatıldığı gibi levonorgestrelin ilk aylarda endometriyumda homojen dağılmaması ve yer yer atrofi odakları ve damarsal değişiklikler yaparak düzensiz dökülmeler oluşturmasıdır (20,28).

Fransa'da yapılmış bir çalışmada 203 LNG-RIA kullanıcısından 23' ünün yöntemden vazgeçtiği görülmüştür. Yöntemi terk etme sebepleri sırasıyla; kanama problemleri, ağrı ve akne idi (93). Bugün pek çok çalışmada yöntemden vazgeçme nedenleri arasında en sık sebep kanama problemleri ve ağrıdır (94).

Çalışmamızda Mirena® kullanım sonrası kanama paternindeki değişikliklere baktığımızda %80.4 olguda amenore ve lekelenme, %19.6 olguda sık kanama gözlenmiştir. En sık rastlanan şikayet ise kilo alımı idi (%25.8), bunu %23.9 oranında mastalji, %21.5 oranında ödemde artış, %15.3 oranında iştahta artış, %7.4 oranında artmış akne ve cilt değişiklikleri, %6.7 oranında duygudurumda alçalma izlemekte idi. Benzer çalışmalar LNG-RIA kullanımı sırasında en sık rastlanan yan etkilerin göğüslerde dolgunluk, duygudurum değişiklikleri, akne ve diğer cilt değişiklikleri, saç dökülmesi, batin alt kadranında ağrı ve baş ağrısı olduğunu göstermektedir. Bu şikayetler genelde kullanımın ilk aylarında görülmektedir (95,96). Çalışmamızın sonucuna göre Mirena® kullanan kadınların %79.8'i kullandığı yöntemden memnundu. Eşlerin %90.2' si eşinin kullandığı yöntemi benimsemişti. LNG-RIA kullanım sonrası memnuniyet düzeyleri ile eş memnuniyeti arasında anlamlı ilişki mevcuttu ( $p<0.05$ ). Memnun olan olguların eşi çok yüksek oranda memnun iken (%100), eşi memnun olmayan olguların memnun olmama oranları da (%48.5) olarak saptandı (tablo:6).

Endometrial kaviteye bası yapan intramural myomlar, submukozal myomlar ve endometrial polipler aracın endometriuma yerleşmesine engel olurlar ve bu hastalarda araç sıklıkla düşer. Endometriuma bası yapmayan myomların ise Mirena® ile küçüldüğü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Magalhaes ve ark.'nın çalışmasında da myoma (intramural ve 6 cm' den küçük) bağlı kanaması olan 87 kadına LNG-RIA uygulanmış. LNG-RIA uygulandıktan sonra 3-6-12-24. aylarda hastaların uterus ve myom boyutları, kanama miktarı, Hb. kontrol edilmiş. İlk 3 ayda %46 hastada spotting gözlenmiş, 24 ay sonra bu oran %15' e gerilemiş. Amenore ilk 3 ayda %27, 36. ayda %54 hastada gelişmiş. %40 hastada oligomenore gelişmiş.

Spotting tarzı kanama özellikle myomu büyük olanlarda belirginmiş. 1 yılın sonunda uterus ve myom boyutları anlamlı olarak küçülmüş (91). Buna benzer başka çalışmalarda da Mirena®'nın myom boyutlarını küçülttüğü gösterilmiştir (71,72,74,78,91,92). Seçilmiş vakalarda, opere olması klinik olarak mümkün olmayan hastalarda myomun tedavisi için Mirena® takılabilir denilebilirse de bu hastalar dikkatli seçilmelidir.

Mirena®'nın uzun dönemde en önemli klinik etkisi amenore ve oligomenore yapmasıdır. Literatürde bu oran %20-55 olarak belirtilmiştir. 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-RIA takılırken bu konuda detaylı olarak bilgilendirilmeli ve adet görmemelerinin gebelik veya over yetersizliği belirtisi olmadığı anlatılmalıdır. Birkaç yıldır amenoresi olan kadınlarda dahi aracın çıkartılmasından sonra birkaç ay içinde normal menstrüasyon görülür. Kadınlara LNG-RIA'nın kontraseptif etkisinin tamamen geri dönüşlü olduğu ve fertilitenin araç çıkarıldıktan sonra hemen geri döneceği anlatılırsa amenore nedeniyle tedaviyi bırakma oranı azalır (18,20,57). Çalışmamızda 12 ayın sonunda %80,4 oranında amenore veya oligomenore gelişti. Çalışmamızda yeni kanama düzeninde amenore görülme durumunda birinci yıldan sonraki memnuniyet oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Avusturya'da LNG-RIA kullanan 165 kadınla yapılan çalışmada 161 kadında kanama düzeni değişikliği görüldü. Kadınların %47' sinde amenore, %9' unda geçici adet kesilmesi görüldü. Amenore %81 kadın tarafından olumlu bir durum olarak değerlendirildi. 6 aylık ve 36 aylık kullanım sonrası memnuniyet oranları sırasıyla %69 ve %77 idi (100). Belçika' da yapılmış bir başka çalışmada ise 150 kadının hepsinin oligo ve amenoreden memnun olduğu gösterilmiştir (104).

Mirena®'nın salgıladığı levonorgestrelin sistemik dolaşıma karışan miktarı düşük olsa da, sistemik hormonal yan etkilere neden olur. Mastalji, kilo artışı, ödem başta olmak üzere nadiren hirsutismus, akne, başağrısı gibi semptomlar da bildirilmiştir (51). Bu etkiler ilk 6 aydan sonra kaybolur. Yine de özellikle mastalji ilk aylarda tedaviyi bırakma nedeni olabilir. Çalışmamızda 42 hastada kiloda artış, 39 hastada mastaljide artış, 35 hastada ödem görülmüştür.

Boon ve ark.'nın çalışmasında 1 yıl takip edilen Mirena® takılan ve oral Norethisteron kullanan hastalarda ortalama 300-500 gr. kilo artışı görülmüş ve oral norethisterone ile LNG-RIA arasında bu açıdan fark görülmemiş (81).

Lockhat ve ark.'nın çalışmasında endometriozis tedavisi için LNG-RIA taktıkları hastaların %8' i kilo artışı nedeniyle tedaviyi bırakmış. Bizde de %25.8 oranında kilo artışı şikayeti oldu.

Şişkinlik hissi ve ödem de sık karşılaşılan yan etkilerdendir. Biz de 1 yılın sonunda %21.5 oranında ödem şikayeti oldu.

Diğer yan etkiler; 5 hastada konstipasyon, 2 hastada reflüde artış, 12 hastada akne, 5 hastada mide bulantısında artış, 14 hastada saç yağlanması oldu.

Finlandiya'da yapılan ve 2007 yılında yayınlanan çalışmada depresif semptomlar ile LNG-RIA kullanımının bırakılması arasında ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu nedenle depresyonun saptanmasının ve tedavisinin LNG-RIA kullanım süresini arttıracığı vurgulanmıştır (97). Çalışmamızda kadınların %85.3'ü duygudurumunda değişiklik olmadığını belirtirken, %6.7'si azalma, %8'i artış olduğunu ifade etti.

Mirena®'nın takılması diğer RIA'lardan farklıdır ve eğitim gerektirir. İçinde kendi yerleştiricisi vardır ve kullanımı pratik gerektirir. Bütün endometriumu baskılamak için ve bütün endometrial doku üzerine steroid verebilmek için aracın fundusa doğru bir şekilde yerleştirilmesi gerekir. Bu birçok terapötik endikasyon için gereklidir. Gerektiğinde paraservikal lokal anestezi yapılabilir ve servikal kanal 5 mm.'ye kadar genişletilebilir. Vaginal veya oral misoprostol yerleştirilmeden 10-12 sa. 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. Fundusta doğru yerleşmesi levonorgestrelin endometriumda homojen dağılması için çok önemlidir (19).

Perforasyon, genellikle sadece uygulama esnasında oluşur. Bu nadir komplikasyondan kaçınmak için, LNG-RIA laktasyon sırasında, doğumdan 6-8 hafta sonra veya retrovert uterusu yerleştirilirken özellikle dikkat edilmelidir. Bu komplikasyon bazen bulgu vermeyebilir ve perforasyon aylarca teşhis

edilemeyebilir (18). Aracı uterus içinde USG ile görmek belli bir deneyim gerektirdiğinden bu konuda dikkatli olmak gerekir. Perforasyon kısmi olursa, LNG-RIA çıkartılmalıdır. LNG-RIA myometriyuma sadece kısmen penetre olsa bile, etkinliğini kaybeder. LNG-RIA tamamen uterus dışındaysa veya uterus duvarına tamamen penetre olduysa yine çıkartılmalıdır. Vertikal sapı alt ucu histeroskopide görülüyorsa araç iplerinden çekilerek çıkarılabilir. Yoksa çıkartmak için laparaskopi veya laparotomi gereklidir. Laparaskopi ile başlanması önerilir. Aracın varlığı direkt grafi ile görülebilir (98). Bizim çalışmamızda Mirena® uygulanması sırasında perforasyon gelişen olgu olmadı.

Birçok çalışma, uygulama sırasında intrauterin kavitenin patojenlerle kontaminasyonundan dolayı, ilk birkaç ay için PID'de geçici risk artışı göstermektedir. Bu nedenle, uygulamadan önce vajen ve servikal kanalda enfeksiyon şüphesi varsa mutlaka tedavi edilmelidir. Bu kurallara uyulması, uygulama sonrası ilk aydaki PID riski artışını elimine etmektedir (98). Yine aracın takılması sırasında yoğun vajiniti olan hastalarda asendan enfeksiyon açısından dikkatli olmak gerekir. Biz bu riski en aza indirmek için Mirena® taktığımız her hastaya profilaktik antibiyotik vermeyi uygun gördük. Daha sonraki zamanlarda ise Mirena® içerdiği levonorgestrelin servikal mukusu kalınlaştırmasıyla pelvik enfeksiyon riskini oral kontraseptifler kadar azaltır (20,51). LNG-RIA, KOK gibi PID riskini azaltır. Bunun sebebi; azalmış kan kaybı, endometrial supresyon ve servikal mukusun kalınlaşmasıdır.

Mirena® maliyet açısından TCRE ve histerektomi ile karşılaştırılmış ve histerektomiden 3 kat, TCRE'den 2,5 kat daha ucuz olduğu bulunmuştur (51-53). Aşağıdaki tabloda menoraji tedavisinde Mirena®, histerektomi ve TCRE'nin farklı parametreler açısından karşılaştırılması verilmiştir (Tablo 10).

**Tablo 10; Menoraji tedavisinde Mirena®, Histerektomi ve TCRE'nin farklı parametreler açısından karşılaştırılması;**

	<b>Histerektomi</b>	<b>TCRE</b>	<b>Mirena®</b>
<b>Maliyet</b>	++++	+++	+
<b>İş kaybı</b>	++++	++	-
<b>Cinsel fonk.bozukluğu</b>	+	-	-
<b>Deneyimli ekip/ekipman</b>	++++	++++	+
<b>Anemiden korunma</b>	-	+++	++++
<b>Anksiyete</b>	++	+	-
<b>Ağrı</b>	+++	+	-
<b>Fertilitenin korunması</b>	-	+	+
<b>Emosyonel problemler</b>	++	-	-
<b>Anestezi gerekliliği</b>	+	+	-

Mirena®'nın diğer tedavilere en önemli üstünlüğü hasta memnuniyeti ve tedaviye devamın yüksek olmasıdır. Değişik çalışmalarda tedaviye devam oranı %80-95 arasındadır (39,41,89).

## SONUÇ

Kadınların %9-30'u menstrüel kanama bozuklukları nedeniyle jinekoloji polikliniklerine başvurur. Bu hastaların %60'ı bu nedenle operasyon geçirirler ve %75' inde aşırı menstrüel kanama nedeniyle demir eksikliği anemisi gelişir.

Oral tedavilerin uzun süreli kullanımında hasta uyumu açısından sıkıntılar çıkabilmektedir. Hastalar zaman zaman tedavilerini yarım bırakabilmekte veya düzensiz kullanabilmektedirler. Bu da tedaviden istenilen sonucun alınmasını engelleyebilir, gereksiz veya erken histerektomi kararlarının alınmasına neden olabilir. Kadınlar LNG-RIA ile tedaviye daha uyumlu olmakta ve uzun dönemde bu tedaviye devam etmektedirler.

Çalışmamızda anormal uterin kanama şikayeti ile başvurmuş, LNG-RIA uygulanmış ve kontrol muayene tetkikleri yapılmış olan hastalar alındı. LNG-RIA'nın anormal uterin kanama üzerine tedavi etkinliğini, yan etkilerini ve memnuniyet durumlarını araştırdık.

Mirena®; yüksek kontrasepsiyon etkisinin yanında çeşitli jinekolojik patolojilerde de başarı ile kullanılmaktadır. Lokal olarak etki ettiğinden sistemik yan etkileri düşüktür. Menorajideki tedavi etkinliği oldukça yüksektir. Ayrıca dismenore ve premenstrüel semptomları gidermedeki olumlu etkisi de hasta memnuniyetini artırır. Özellikle fertilitatesini korumak isteyen reproduktif çağıdaki hastalarda fertilitate etkisinin geri dönüşlü olması nedeniyle menoraji tedavisinde etkili, noninvaziv ve uzun süreli etki sağlayan bir metoddur. Premenapozal çağıdaki kadınlarda da gereksiz histerektomi ve endometrial ablasyonu önleyebilir.

Mirena® hem kontrasepsiyon hem de menometroraji endikasyonunda kullanılabilen bir yöntem olması nedeniyle, benzer endikasyonlarda kullanılan diğer yöntem ve tedavilerle maliyet açısından karşılaştırıldığında daha ekonomik olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak denilebilir ki LNG-RIA; kullanım kolaylığı ve toleransının iyi olması nedeniyle oral gestagen tedavilerine ve hatta uzun dönem kullanımının etkinliği nedeniyle de histerektomi ve endometriyal ablasyona iyi bir alternatif olabilir.

EK-1

Önceki Adet Düzeni	Düzenli	Düzensiz
Premenstrüel Send.	Var	Yok
Ara kanamalar	Var	Yok
Dismenore	Var	Yok
Disparoni	Var	Yok
Pelvik Ağrı	Var	Yok

#### UYGULAMA ÖNCESİ

Hemoglobin:

Hemotokrit:

#### UYGULAMA SONRASI KONTROL

Hemoglobin:

Hemotokrit:

#### KANAMA DÜZENİ

Amenore:	Son 90 gündür kanama yok
Lekelenme:	Ped gerektirmeyecek kadar
Sık Kanama:	14 günden uzun

#### ŞİKAYETLER

Pelvik Ağrı	Var	Yok		
Dismenore	Var	Yok		
Premenstrüel Sendrom	Var	Yok		
Disparonia	Var	Yok		
Akne	Artma	Azalma	Aynı	
Cilt Saç Yağlanma	Artma	Azalma	Aynı	
Kilo Değişikliği	Artma	Azalma	Aynı	
İstah Değişikliği	Artma	Azalma	Aynı	
Ödem	Yok	Artma	Azalma	Aynı
Mastalji	Yok	Artma	Azalma	Aynı

Libido	Yok	Artma	Azalma	Aynı
Mood	Yüksek	Alçak	Aynı	
Konstipasyon	Yok	Artma	Azalma	Aynı
Reflü	Yok	Artma	Azalma	Aynı
Bulantı	Yok	Artma	Azalma	Aynı
Vajinal Kuruluk	Yok	Artma	Azalma	Aynı
Memnuniyet	Var	Yok		
Eş Memnuniyeti	Var	Yok		

## KAYNAKLAR

1. Atasu T, Şahmay S. Jinekoloji. 2. Baskı 2001. Nobel Tıp Ktb. Bölüm 10; syf: 153-168, Bölüm 31; syf: 453-463
2. Fortergill DJ, Brown VA; Hillas. Histological sampling of the endometrium-a comparison between formal curettag and pipelle sample, Br. J Obstet. Gynecol. 1982; 99: 779-80
3. Market and Research International ( MORI) Women's health in 1990. Market Opinion and Research International, 1990 ( research study conducted on behalf of Parke-Davis Laboratories )
4. Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J. Open randomised study of use levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. Brit Med J 1998; 316: 1122-6.
5. Scholten PC. The levonorgestrel IUD. Clinical performance and impact on menstruation. In: Scholten PC, Christiaens GCML, Haspels AA, eds. Treatment of menorrhagia by intrauterine administration of levonorgestrel. Dissertation, Utrecht, 1989; Chapter IV: 47-55.
6. Irvine GA, Campbell Brown MB, Lumsden MA. Randomised comparative study of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. Br J Obstet Gynecol 1998; 105: 592-8
7. Çiçek N, Mungan T. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji 2007. Güneş Ktb. Kısım 5, Bölüm 85; syf: 833-85, Bölüm 86; syf: 965-973.
8. 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
9. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L, Temel Kadın Hast. Ve Doğum Bilgisi. 1996. Güneş Ktb. Bölüm 6-1; syf: 1109-1119, Bölüm 6-2; syf: 1119
10. Samendra Nath Roy and Siladitya Bhattacharya, Benefits and Risks of Pharmacological Agents used for the treatment of menorrhagia, Department of Obstetric and Gynaecology, Aberdeen, UK; 2004
11. Roy and Bhattacharya Drug Safety 2004; 27: 75-90

12. Dr.Pirjo Inki; Schering/Europeon Business, Product profile and latest developments; 2005
13. Gillian A.Irvine, Iain T.Cameron, Medical management of dysfunctional uterin bleeding, Baillieres Clinical Obstetric and Gynaecology, 1999, UK
14. Lethaby A,Augood C,Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleedig. Cochrane Systematic Review. Oxford, Update Software, 1998
15. Milsom et al.1991, Preston et al.1995-
16. Shaw RW, Fraser HM. Use of superactive LHRH agonit in the treatment of menorrhagia. Br J.Obstet. Gynael. 1984; 91:913-6
17. 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; 169: 1134-39
18. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivenen J.Progestin releasing intrauterine systems. Seminars in Reproductive Medicine 2001; 19: 355-63
19. McGavigan J.C, Cameron I.T.The Mirena levonorgestrel system. Drugs of today 2003; 39: 973-84
20. Backman T, Benefit-Risk Assesment of the levonorgestrel system in contraception. Department of Obstet. And Gynecology, Tuku University Hospital, Turku, Finland. 2004; 27: 1185-1204
21. Mishell DR Jr. Intrauterine devices. In: Bardin CW, ed.Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. St Louis: Mosby; 1997: 285-92
22. Luukkainen T.Levonorgestrel releasing intrauterine device. Ann NY Acad Sci 1991; 626: 43-9
23. Ratsula K,Tovinen J, Lahtenmaki P, et al. Plasma levonorgestrel levels and ovarian function during the use of a levonorgestrel releasing intracervical contraseptive device. Contraception 1989; 39 (2): 195-204
24. Xiao B, Zhou L, Ahang X, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel intrauterine device. Cotraception 1990; 353-362
25. Lahtenmaki P, Allonen H, Kulmala Y. Endocervical cytological smear abnormalities ( Papanicolaou class 3-4 ) during use of levonorgestrel intrauterin device and copper intrauterin device (Nova-T). Leiaras Study Report. 1991; 1206-9

26. Silverberg SG, Haukkamao M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long term use of levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol. Pathol* 1986; 5: 235-41
27. Jones RL, Critchley OD. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Human Reproductive* 2000; 15: 162-72
28. Philips V, Graham CT, Manek s, McClyogage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system ( Mirena coil ) on endometrial morphology. *J Clinical Pathology* 2003; 56: 305-7
29. Pakarinen P, Luukkainen t, Laine H, Lahtenmaki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Human Reprod.* 1995; 10: 2390-4
30. Andersson K, Batar I, Rybo G,. Return to fertility after removal of a levonorgestrel intrauterin device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46: 575-84
31. Brechin S, Cameron ST, Paterson AM. Intrauterine polyps-a cause of unscheduled bleedig in women using the levonorgestrel intrauterine system. Case Report. *Human Reprod.* 2000;15: 650-2
32. Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel intrauterine device on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertil women. *Human Reprod.* 1998; 13: 3379-83
33. Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, et al. Progestin receptor isoforms and prostoglandine dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel intrauterine device. *Human Reprod.* 1998; 13: 1210-7
34. Nilsson CG, Lahtenmaki PL, Luukkainen T. Ovarian function in amenooheic and menstruating users of levonorgestrel intrauterine system. *Fertil Steril* 1984; 41: 52-5
35. Barbosa I, Bakos O, Olsson S-E, et al. Ovarian function during use of a levonorgestrel releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 42: 51-66
36. Xiao BL, Zeng T, Wu S, et al. Effect of levonorgestrel releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use. *Contraception* 1995;51: 359-65

37. Barbosa I, Olsson SE, Odland V, et al. Ovarian function after seven years use of a levonorgestrel intrauterine device. *Adv Contraception* 1995; 11: 85-95
38. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa. Effective contraception with the levonorgestrel intrauterine device. 12 month report of an European multicenter study. *Contraception* 1987; 36: 169-79
39. French RS, Cowan FM, Mansour D. Levonorgestrel intrauterine device (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *Br J Obstet. Gynaecol* 2000; 107: 1218-25
40. Xiao B, Zhou L, Zhang X, Jia M, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel intrauterine device. *Contraception* 1990; 41: 353-62
41. Sivin I, Alvarez F, Mishell DR, et al. Contraception with two levonorgestrel rod implants: a five-year study in the United States and Dominican Republic. *Contraception* 1998; 58: 275-28
42. Fraser IS, Tiitiren A, Affandi B, et al. Norplant: consensus statement and background review. *Contraception* 1998; 57: 1-9
43. Inki P. Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany. Long term use of the levonorgestrel intrauterine device. *Contraception* 2007; 8: 161-6
44. Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M, Patja K, Penttinen J, Silventoinen S, Tapanainen J, Toivonen J. Diagnosis and treatment of menorrhagia. *Contraception* 2007; 86 (6): 749-57
45. Nelson AL, Teal SB. Medical therapies for chronic menorrhagia. Department of Obstetric and Gyn. David Geffen School of Medicine. Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California 2007; 62(4): 272-81
46. Lethaby A.E, Cooke I, Rees M. Progesterone/ progestagen releasing intrauterine system versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane systematic review*; Oxford, 1999
47. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progesterone releasing intrauterine devices for heavy menstrual bleeding. University of Auckland. Department of Obstet. Gyn. New Zealand 2005; 42: 802-3

48. Lahtenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen u, Sainio S, Suvisaari J, Nilsson CG. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomi. *BMJ* 1998; 316: 1122-6
49. Hurskainen R, Teper J, Rissanen P, et al. Quality of life and cost effectiveness of levonorgestrel intrauterin devices versus hysterectomy for treatment of menorrhagia, a randomised trial. *Lancet* 2001; 273: 273-7
50. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel intrauterine devices versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of DUB. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 257-63
51. Ware RS, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system. long-term contraception and therapeutic effects. *Future Medicine.* 2205; 2: 171-182
52. Varma R, Sinha D, Gupta Janesh K. Non-contraceptive use of levonorgestrel-releasing hormone system-a systematic enquiry and overview. 2005; (1): 10-24
53. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Clinical outcomes and cost with the levonorgestrel releasing intrauterine device or hysrrectomy for treatment of menorrhagia. Randomized trial 5 year follow up. *JAMA* 2004; 191: 1456-63
54. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis associated menorrhagia with a levonorgestrel intrauterine device *Fertil Steril* 1997; 68: 426-9
55. Nilsson C, Allonen H, Diaz S. Two years experience with two levonorgestrel intrauterine device; a randomized comparative performance study. *Fertil Steril* 1983; 39: 187-92
56. Rönnerdag M, Odling V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel rleasing system. *Acta Obstet Gynael. Scand* 1999; 78: 716-21
57. Barrington JW, Bowen-Sympkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104 (5): 614-616
58. Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A five year follow up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone repllacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 76: 969-73
59. Sturdee DW, Rantala ML, Colav JC, et al. For the multicenter invastigators. The acceptability of a small intrauterine progestogen releasing system for continuous

- combined hormone therapy in early postmenopausal women. *Climacteric* 2004; 7: 404-411
60. Wildemeersch D, Janssens D, Weyer S. Continuous combined parenteral estrogen substitution and intrauterine progestogen delivery: the ideal HST combination? *Maturitas* 2005; 51: 207-214
61. Panay N, Studd J. Progestagens intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Human Reprod. Update* 1997; 3: 159-71
62. Boon J, Scholten PC, Oldenba A, Heintz PM. Continuous intrauterine progestine compared with cyclic oral progestine administration in perimenopausal HRT. *Elsevier* 2003; 46: 69-77
63. Whitehead MI, Hillard TC. The role and use of progestagens. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75: 59-76
64. Vercellini P, Frontoni G, DeGiorgi O, Aimi G, Zaina B, Crasignani PG. Comparison of a levonorgestrel releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305-9
65. Petta CA, Ferrioni RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S. Randomized clinical trial of a levonorgestrel releasing intrauterine device and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Human Reprod.* 2005; 20: 1993-8
66. Hickey M, Farquhar M. Update on treatment of menstrual disorder. *MJA.* 2003; 178: 625-29
67. Hurskainen R, Paavonen J. Levonorgestrel releasing intrauterine device in the treatment of heavy menstrual bleeding. 2004; 16: 487-90
68. Gomes MK, Ferriani RA, Silva JC, Silva AC, Vieira CS, Reis FJ. The levonorgestrel releasing intrauterine device and endometriosis staging. *Fertil Steril.* 2006; 87: 1-5
69. Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Elsevier* 2006; 1-14

70. Ezaki K, Mofoyomo H, Sasaki H. Immunohistological localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98: 815-819
71. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Derta M. Treatment of adenomyosis associated menorrhagia with a levonorgestrel releasing intrauterine device. University of Milano, Italy. 1997; 68: 426-29
72. Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel releasing intrauterine device on uterine myomas in a Renal Transplant patient. *Elsevier.* 1999; 60: 52-53
73. Gregorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79: 1194-98
74. Grigorieva V, Chen-Mak M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel releasing intrauterine device to treat bleeding related to uterine leiomyomas. 2003; 79: 1194-98
75. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker J, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel releasing intrauterine device and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. 1998; 105: 592-98
76. Datey S, Gaur LN, Saxena BN. Vaginal bleeding patterns of women using different contraceptive methods. *Indian Council of Medical Research.* 1995; 51: 155-65
77. Silvin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20µg/day and the copper-T- 380 Ag intrauterine devices: A multicenter study. *Fertil Steril* 1994; 61: 70-7
78. Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-Fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: A multicentre case control study. *Br J Obstet. Gynecol.* 1996; 103: 909-14
79. Luukkainen T. The levonorgestrel releasing intrauterine device. *Br J Fam Plan.* 1993; 19: 221-4

80. Nilsson CG, Kostianen E, Ehnholm C. Serum lipids highdensity-lipoprotein cholesterol in women on long-term sustained low dose intrauterine device treatment with levonorgestrel. *Int J Fertil* 1981; 26(2): 135-7
81. Boon J, Scholten PC, Oldenhave A, Heintz AP. Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT. *Maturitas* 2003; 25: 69-77
82. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intrauterine administered progestogen(Ing): a 3 year follow up. *Human Reproductive* 2005; 20: 789-793
83. Raudaskoski TH, Tomas EL, Paakkari IA, et al. Serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women receiving transdermal oestrogen in combination with a levonorgestrel releasing intrauterine device. *Maturitas* 1995; 22: 47-53
84. Andersson K, Stadberg E, Mattsson LA, et al. Intrauterine or oral administration of levonorgestrel in combination with estradiol to perimenopausal women-effects on lipid metabolism during 12 months of treatment. *Int J Fertil Menopausal Study* 1996; 41: 476-483
85. Lobo RA, Picker JH, Wild RA, et al. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 987-95
86. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The postmenopausal estrogen/progestin intervention study; primary outcome in adherent women. *Maturitas* 1997; 27: 261-74
87. Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi(Cilt 2), Ankara 2005 Bölüm 11-18 sayfa 311- 561.465.480-2
88. Barnington JW, Bowen Simpkins P. The levonorgestrel releasing intrauterine system in the management of menorrhagia. *British Journal of Obstetrics and Gyn.*1997; 104: 614-16
89. Hickey M, Farquhar C. Update on treatment of menstrual disorders. *The reproductive years.* 2003; 178: 625-29

90. Istre O, Philips D, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the lenonorgestrel intrauterin system versus endometrial resection. Central Hospital of Hedmark Country, Hamer, Nonway. 2001; 76: 304-8
91. Magalhaes J, Aldrighi JM, Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel releasing intrauterine device with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. Department of Obstet. Gynecol. School of Medicine, Brazil.2007; 193-8
92. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel releasing intrauterine device in selected cases of myoma related menorrhagia; Aretrospective controlled trial. Department of Obstetric and Gynaecology. Pamukkale University Medical Center, Denizli, Turkey 2005; 59: 29-35
93. Dubuisson JB, Mugnier E. Acceptability of the LNG-IUS after discontinuation of previous contraception: results of a French clinical study in women aged 35 to 45 years. Contraception.2002 Aug;66(2):121-8
94. Backman T, Huhtala S, Tuominen R, Luoto, Erkkola R, Blom T, Rauramo I, Koskenvuo M Sixty thousand woman-years of experience on the LNG-RIA: an epidemiological survey in Finland The European Journal of Contraception Health Care 2001;6(suppl):23-26
95. Cox M, Tripp J, lacksell S.Clinical performance of LNG-IUS in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Care 2002;28(2):73-7
96. Andersson K, Od lind V, Rybo G, Levonorgestrel –releasing and copper releasing (NovaT).IUDs during 5 years of use: a randomised comparative trial. Contraception 1994;49:56-72
97. Elovainio M, Teperi J, Aalto AM ve ark. Depressive symptoms as predictors of discontinuation of treatment of menorrhagia by levonorgestrel-releasing intrauterine system. Int J Behav Med 2007;14(2):70-5
98. Andersson JK, Rybo G. LNG-IUS in the treatment of menorrhagia. Br. J. Obstet Gynecol 1990;97:690-4
99. Nilsson GC. Comparative quantitation of menstruel blood loss with a d-norgestrel-releasing IUS and a Nova-T Copper device contraception 1977;15:379-87

100. Baldaszti E, Wimmer-Puchinger B, Loschke K. Acceptability of the long term contraceptive LNG-IUS (Mirena®): a 3-year follow-up study. *Contraception*. 2003 Feb;67(2):87-91
101. Pakarinen PI, Toivonen J, Luukkainen T. Therapeutic use of the LNG-IUS and counselling. *Semin Reprod Med* 2001;18:365-72
102. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, et al. Bleeding patterns and clinical performance of LNG-IUS (Mirena®) up to 2 years. *Contraception* 2002;65:129-32
103. Turkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Jinekoloji Obstetrik Aile planlaması özel sayı- II CILT:2 Sayı:22; 51-60 (2006)
104. De Jonge ET, Yigit R, Molenberghs, G, Straetmans D, Ombelet W. Predictors of oligoamenorrhea at 1-year follow-up in premenopausal women using a LNG-IUS. *Contraception*. 2007 Aug;76(2)