



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**LEVONORGESTREL SALGILAYAN RAHİM İÇİ SİSTEM KULLANAN  
HASTALARDA ENDOMETRİAL TABAKANIN  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE  
SALİNE İNFUZYON SONOHİSTEROGRAFİNİN YERİ VE ÖNEMİ**

**DR. PINAR TEMİR  
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF.DR. FATİH DURMUŞOĞLU**

**İSTANBUL, 2009**



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**LEVONORGESTREL SALGILAYAN RAHİM İÇİ SİSTEM KULLANAN  
HASTALARDA ENDOMETRİAL TABAKANIN  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE  
SALİNE İNFUZYON SONOHİSTEROGRAFİNİN YERİ VE ÖNEMİ**

**DR. PINAR TEMİR  
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF.DR. FATİH DURMUŞOĞLU**

**İSTANBUL, 2009**

## ÖNSÖZ

### TEŞEKKÜRLER

*Asistanlık eğitimim süresince bana emek veren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım; Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Fatih Durmuşoğlu' na, , sayın Prof. Dr. Nejat Ceyhan'a, sayın Prof. Dr. Mithat Erenus' a, sayın Prof. Dr.Zehra Neşe Kavak'a, sayın Doç .Dr. Tanju Pekin'e, sayın Doç .Dr. Hüsnü Gökaslan' a, sayın Uz.Dr. Tevfik Yoldemir' e, sayın Uz. Dr. Begüm Yıldızhan'a teşekkürlerimi sunarım.*

*Yıllarca beraber çalıştığımız sevgili doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personelimize sevgi ve saygılarımı sunarım.*

*Hayatımın her zor anında hep yanımda olan, bugünlere gelmemdeki emeklerini ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım annem, babam ve kardeşim hayattaki engelleri aşmamda bana örnek olduğunuz için çok teşekkürler. Sizi çok seviyorum.*

*Mesleğimde, anneliğimde ve tüm hayatımda bana verdiği destekle hep arkamda olan dostum, canım eşim Aykut TEMİR. Hiç bir zaman eksilmeyen sevgin için sonsuz teşekkürler...*

*Bana dünyadaki en harika duyguyu yaşatan, hayatın güzelliklerle dolu olduğunu çocuk gözleriyle bana yeniden öğreten ve yaşama sevinci veren canım oğlum Berkay'ıma, en derin sevgilerimle...*

*Dr. Pınar TEMİR*

## ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmadaki amacımız LNG-IUS kullanan hastalarda TVUSG ile net olarak değerlendiremediğimiz ve göreceli olarak ölçtüğümüz endometrial tabaka kalınlığını SİS uygulayarak değerlendirmektir. Özellikle kanamanın beklenenden fazla miktarda olduğu ve uzun sürdüğü gibi gereklilik teşkil eden durumlarda SİS yöntemi ile rahim içi araç tedavisini kesintiye uğratmadan ve başka bir sisteme gerek kalmadan, varolabilecek organik patolojilerin daha net bir şekilde tanımlanmasını araştırdık.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** Ocak 2008 ve Haziran 2009 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi jinekoloji polikliniğine başvuran hastalardan kontrasepsiyon ve menoraji nedeniyle LNG-IUS (Mirena®) uygulanan 47 hastanın 40'ı çalışmaya alındı. Tüm hastaların endometrial tabaka kalınlıkları tedavi öncesinde TVUSG ile ölçüldü. Tedaviden 6 ay sonra yine aynı kişi tarafından endometrial tabaka TVUSG ile ölçüldü. Ardından SİS uygulanarak endometrial tabakanın hem kalınlığı ölçüldü hem de kavite organik patolojiler açısından değerlendirildi.

**BULGULAR:** Levonorgestrelli intrauterin sistem ile tedavinin 6. ayında endometrial tabakanın kalınlığı her iki metodla yapılan ölçümlerde anlamlı azalma gösterdi. Ayrıca yaptığımız SİS ile tüm endometrial ve endoservikal kanal gözlenerek herhangi bir patoloji olup olmadığı da değerlendirilmiş oldu. Endometrial polip saptanan iki hastaya (n=47 ; %4,25 ) operatif histereskopi uygulandı.

Menoraji ve kontrasepsiyon gruplarındaki tedavi sonrasında elde edilen TVUSG ile yapılan endometrial kalınlık ölçümlerin tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşük idi.

Her iki grupta yapılan SİS ile bulunan endometrial kalınlık ortalamaları tedavi öncesine göre azalma gösterse de; menoraji grubunun aksine kontrasepsiyon grubunda bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**SONUÇLAR:**LNG-IUS'in endometrial tabakada bilinen etkilerini göstermenin yanında; devam eden kanama bozukluklarında SIS uygulamasının sistem kavite içinde iken endometriyal patolojinin ortaya konmasında yararlı olduğunu görmekteyiz. SİS ile endometrial patolojilerinin ayırıcı tanısı konarak lezyon olmayan hastalarda LNG-IUS tedavisine devam edilmesi, gereksiz invaziv işlemlerden ve maliyeti yüksek bir sistemin gereksiz sonlandırılmasından kaçınılmasını sağlayacaktır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Levonorgestrelli rahim içi araç, kontrasepsiyon, menoraji, transvajinal ultrasonografi, saline infuzyon sonohisterografi

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** The aim of this study to evaluate endometrial stripe thickness in patients using levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) by using saline-infusion sonography (SIS), as we are unable to do so in a precise manner using Transvaginal ultrasonography (TVUSG) and can only measure it in relative terms. We researched a way to define in a precise manner any possible organic pathologies using the SIS method, without interrupting in utero instrumental treatment and without necessitating other systems, especially in cases where it is necessary such as when hemorrhage is more excessive or prolonged than anticipated.

**MATERIALS AND METHODS:** Of the 47 patients who entered the Marmara University Faculty of Medicine Hospital's gynaecology polyclinic between January 2008 and June 2009 for contraception and menorrhagia, 40 were included in the study. The endometrial stripe thickness of all patients were measured with TVUSG before the study. The same person measured the endometrial stripe thickness using TVUSG six months after the treatment. Subsequently, endometrial stripe thickness was measured and the cavity was evaluated in terms of organic pathologies by using SIS.

**RESULTS:** At the sixth month of the levonorgestrel-releasing intrauterine system treatment, endometrial stripe thickness showed a significant decrease in measurements done using both methods. Moreover, we were able to observe the entire endometrial and endocervical canal through SIS and evaluate whether or not there were any pathologies. Two patients diagnosed with endometrial polyps (n=47; 4.25%) were treated with operative hysteroscopy. The endometrial stripe thickness measurements obtained through TVUSG for the menorrhagia and contraception groups after treatment were significantly lower than the pre-treatment figures. Even though the endometrial stripe thickness measurements obtained with SIS for both groups showed a decrease compared to pre-treatment figures, contrary to menorrhagia group, in the contraception group this decrease was not statistically significant.

**CONCLUSION :** We found that, besides the known effects of LNG-IUS on the endometrial stripe, in continuing hemorrhage cases, SIS application inside cavity is useful in revealing endometrial pathologies. The differential diagnosis of endometrial pathologies with SIS enables the continuation of LNG-IUS treatment in patients with no lesions and prevents the use of invasive procedures and unnecessary termination of a costly system.

**KEY WORDS:** Levonorgestrel releasing intrauterine system, contraception, menorrhagia, transvaginal ultrasonography, saline infusion sonohysterography

## KISALTMALAR

|                        |   |
|------------------------|---|
| ACOG                   | American College of Obstetricians and Gynecologists |
| ERE                    | Östrojene duyarlı element                           |
| ER- $\alpha$ / $\beta$ | Östrojen reseptörü $\alpha$ / $\beta$               |
| FDA                    | Food and Drug Administration                        |
| FSH                    | Foliküler stimulan hormon                           |
| GnRH                   | Gonadotropin salgılatıcı hormon                     |
| HCG                    | İnsan koryonik gonadotropin                         |
| HRT                    | Hormon replasman tedavisi                           |
| HS                     | Histereskopi  |
| IGF-1                  | İnsülin benzeri büyüme faktörü-1                    |
| IGFBF-1                | İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1  |
| LH                     | Luteinizan hormon                                   |
| LNG                    | Levonorgestrel                                      |
| LNG-IUS                | Levonorgestrelli rahim içi sistem                   |
| MP                     | Metalloproteinaz                                    |
| MPA                    | Medroksiprogesteron asetat                          |
| MRI                    | Manyetik rezonansla görüntüleme                     |
| PG                     | Prostaglandin                                       |
| PR                     | Progesteron reseptörü                               |
| RIA                    | Rahim içi araç                                      |
| SIS                    | Saline infüzyon sonohisterografi                    |
| TIMP                   | Doku metalloproteinaz inhibitörü                    |
| TVUSG                  | Transvajinal ultrasonografi                         |
| USG                    | Ultrasonografi                                      |

## İÇİNDEKİLER

|  |     |
|--|-----|
| Önsöz.....   | ii  |
| Özet.....  | iii |
| İngilizce özet (Abstract).....                                 | iv  |
| Kısaltmalar.....   | v   |
| İçindekiler.....   | vi  |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....  | 1   |
| 2.GENEL BİLGİLER.....  | 3   |
| 2.1 Uterus .....   | 3   |
| 2.1.1 Uterusun anatomisi.....                                  | 3   |
| 2.1.2 Uterusun kanlanması.....                                 | 3   |
| 2.2 ENDOMETRİUM.....   | 3   |
| 2.2.1 Endometriyumun menstrüel siklusla ilişkisi .....         | 5   |
| 2.2.2 Normal menstrüasyon.....                                 | 10  |
| 2.3 GONADAL HORMONLAR VE RESEPTÖRLERİ.....                     | 11  |
| 2.3.1 Östrojen hormonu ve reseptörleri.....                    | 11  |
| 2.3.2 Progesteron hormonu ve reseptörleri .....                | 12  |
| 2.4 LEVONORGESTRELLİ İNTRAUTERİN SİSTEM.....                   | 12  |
| 2.4.1 Yapısı ve içeriği.....                                   | 13  |
| 2.4.2 Etki mekanizması.....                                    | 13  |
| 2.4.3 Metabolik etkileri.....                                  | 17  |
| 2.4.4 Levonorgestrelli rahim içi sistemin yerleştirilmesi..... | 18  |
| 2.5 LEVONORGESTRELLİ İNTRAUTERİN SİSTEMİN ENDİKASYONLARI       |     |
| 2.5.1 Kontrasepsiyon .....                                     | 19  |
| 2.5.2 Menoraji.....  | 21  |
| 2.5.3 Östrojen replaman tevdisine ek olarak kullanımı.....     | 22  |
| 2.6 MİRENA NİN KONTRENDİKASYONLAR VE YAN ETKİLERİ              |     |
| 2.6.1 Kontrendikasyonlar.....                                  | 23  |
| 2.6.2 Yan etkiler.....   | 24  |
| 2.7 TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ.....                           | 27  |
| 2.8 SALİNE İNFUZYON SONOHİSTEROGRAFİ.....                      | 31  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....  | 37  |
| 4. BULGULAR.....   | 39  |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....                                      | 48  |
| 6. KAYNAKLAR.....  | 54  |
| 7. EKLER   |     |
| 7.1 Araştırma Etik Kurul onayı.....                            | 70  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde dünya nüfusundaki hızlı artışın getirmiş olduğu dezavantajlar ve maternal ölümlerin azaltılmaya çalışılması nedeniyle kontrasepsiyona verilen önem gün geçtikçe artmaktadır. Sağlık kuruluşları tarafından halkın bilinçlendirilmesi ve aile planlamasının öneminin anlatılmasının yanı sıra bilimsel çalışmalarla da kontrasepsiyon alanında her gün yeni gelişmeler yaşanmaktadır. Oral kontraseptiflerin ve rahim içi araçların önemli yer tuttuğu bu alanda, bu iki metodun avantajlarını birleştirerek hasta uyumluluğunu artırmak amacıyla, yetmişli yıllarda hormonlu rahim içi araç fikri ortaya atılmış ve şu an ülkemizde de kullanılmakta olan Mirena® isimli levonorgestrelli rahim içi sistem (LNG-IUS) geliştirilmiştir.(1,2)

Levonorgestrelli rahimiçi sistemin kontraseptif etkinliği servikal mukus kalınlaşmasını sağlayarak spermin penetrasyonunu önlemesi ve endometrial ve tubal sıvılardaki değişikliklere yol açarak uterus ve tüp içindeki sperm motilitesinin büyük oranda inhibe etmesiyle oluşur.(3)

Kontrasepsiyonda uzun süreli kullanımda güvenli ve efektif bir yöntem olmasının yanısıra kontrasepsiyon dışı etkileri nedeni ile bir çok hastalığın tedavisinde de kullanılabilceği gösterilmiştir. Başlıca endometrium üzerine olan etkisi ile menoraji ve postmenapozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda endometriumu korumak amacıyla kullanılabilir. (4)

Menoraji reproduktif yaştaki kadınların %5'inde görülür ve jinekologlara başvuranların %12'sini oluşturur.(5) Kadınlarda demir eksikliği anemisi ve buna bağlı komplikasyonların en sık nedenlerinden biri olan bu hastalığa yaklaşım hayat kalitesini artırıcı yönde olmalıdır.(6,7) Menoraji için prostaglandin sentetaz inhibitörleri, antifibrinolitik ajanlar, oral kontraseptifler gibi medikal tedavi seçenekleri ile endometrial ablasyon ve histerektomi gibi cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Ancak histerektomi dışındaki tedaviler menorajiyi %20-50 oranında azaltmaktadır.(8) Bunda hasta uyumu önemli bir etkidir. Histerektominin maliyeti ve morbiditesi göz önünde tutulduğunda menoraji için alternatif bir tedavi seçeneği geliştirmek oldukça istenen bir durumdur.(8) LNG-IUS menoraji tedavisinde uzun süreli kullanımı ve oral tedavilere göre hasta uyumunun fazla olması nedeni ile

tercih edilen yöntemlerden birisidir. Kanama paterni değişiklikleri özellikle lekelenme şeklindeki vajinal kanamalar en sık yan etkisidir. (9)

Modern tıpta transvajinal ultrasonografi (TVUSG) jinekolojik muayenenin tamamlayıcısıdır. Görüntü kalitesi yüksek olan TVUSG; küçük pelvik kitlelerin incelenmesi, endometrial ve myometrial patolojilerin değerlendirilmesi, folikülometri ölçümleri, over kitlelerinin ayrıntılı görüntülenmesi ve kistik lezyonların aspirasyonunda özellikle tercih edilir. (10)

Saline infuzyon sonohisterografi (SİS) ise TVUSG ile değerlendirilemeyen yada şüpheli görünüm veren endometrial anormalliklerde özellikle tercih edilen bir yöntemdir . (11) Anestezi gerektirmeden ofis koşullarında yapılabilen, ciddi yan etkileri olmayan, ağrı için yalnızca spazmolitiklerin yeterli olduğu, radyasyona maruz bırakmayan, duyarlılığı, özgüllüğü ve tanı değeri diğer invazif yöntemler kadar yüksek olan güvenilir bir tanı yöntemidir. Ayrıca maliyet açısından diğer yöntemlere göre çok daha ucuz olması nedeniyle endometriyal patolojilerin tanısında tercih edilebilecek pratik ve ekonomik bir yöntemdir. (12-14)

Levonorgestrelli intrauterin sistemi kullanan hastalarda , rutin muayenenin ardından yapılan transvajinal ultrasonografide, kavite içindeki sistemin üzerindeki hormonlu kısım nedeni ile akustik bir gölge oluşturduğu ve bu nedenle endometriumun net değerlendirilemediği bilinmektedir. Biz bu çalışmamızda LNGIUS kullanan hastalarda endometrial tabaka kalınlığını değerlendirmede TVUSG ile SİS ‘i karşılaştırdık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.UTERUS**

#### **2.1.1 Uterusun anatomisi**

Kalın duvarlı, ters armut şeklinde duran, içi boş bir organ olan uterus, normalde küçük pelvis içinde bulunur. Korpus uteri denilen kısmı, mesanenin üzerine oturur. Serviks uteri kısmı ise mesane ile rektum arasında bulunur. Erişkinde genellikle uterus, vaginaya göre anteversiyo pozisyonundadır. Ayrıca korpus uteri, serviks uteriye göre antefleksiyon pozisyonundadır. Uterusun pozisyonu mesanenin ve rektumun doluluk derecesi ile ilgili olarak değişir. Erişkinde korpus uteri, uterusun üst 2/3'lük kısmını, serviks uteri ise gebelik dışında 1/3'lük alt kısmını oluşturur. İçindeki kanala kanalis servikalis denilir.İnternal orifis vasıtasıyla uterin kaviteye açılır (15).Uterus 3 tabakadan oluşur:

1. Endometrium: Uterusun iç yüzünü döşeyen mukoza tabakasıdır. Myometriuma sıkıca tutunmuştur.
2. Myometrium: Kas dokusundan oluşan en kalın tabakadır. Gebelik dışında sert yapıda ve yaklaşık 2 cm kalınlıktadır. Uterusun kan damarları ve sinirlerinin ana dalları myometrium içinde bulunurlar.
3. Perimetrium: Uterusun dışını örten periton tabakasıdır (16).

#### **2.1.2 Uterusun kanlanması**

A. uterina uterusu girdikten sonra, A. arcuatus adını alarak uterusu çepeçevre kuşatırken, uterusun endometriyumuna doğru dallar verir. A.arcuatusun uterus derinliklerine doğru ilerlerken verdiği bu dallar A.radialis adını alır. A. radialis ise sonunda endometriyumda bazal ve spiral arterioller olarak sonlanır. Her bir arteriol 4-7 mm<sup>2</sup> endometrial alanı kanlandırır. Endometriyumda bulunan bu 2 tip arteriol, bazal tabakada kısa düz yapıda, fonksiyonel tabakada ise kıvrımlı yapıdadır. Yeni arterioller, menstrüel kanama sonunda kalan bazal tabakadaki arter kalıntılarından yeniden oluşurlar (17,18). Spiral arterler kıvrımlıdır ve tüm endometriyumda uzanır

ve steroidlere cevap verirler. Düz kısa arterler ise bazal tabakayı besler, menstruasyon olayına katılır, bazal arterler hormonal değişimden etkilenmez (19).

## 2.2 ENDOMETRİUM

Fallop tüpleri, uterus ve vajenin üst kısmı gebeliğin 10. Haftasında müller kanallarının füzyonu ile oluşurlar. Uterus kavitesinin oluşumu ve serviks ile vajen kanalizasyonu 22. Gebelik haftasında tamamlanır. Epitelin altında mezenşimal doku bulunur. Bu doku uterusun stromasını ve düz kaslarını oluşturacaktır. Gebeliğin 20. haftasına kadar uterus mukozası tamamen endometriuma farklılaşacaktır.(20)

Endometriyum 2 histolojik komponent olan stroma ve glandlardan oluşur. Stroma fibroblasta benzer konnektif dokudan ibarettir. Stromal kolonlar myometriumdaki uterus lumenine doğru uzanır. Stromanın daha iç kısmı ise tek tabaka kolumnar epitel ile döşelidir. (21) Endometrial stroma mezenşimal hücreler, kollajen ve retikulin liflerinden yapılmıştır. Vaskularizasyon açısından zengin olan stromayı endometrial glandlar destekler.(21) Endometrial glandlar, uterus lümeninden stromanın derinliklerine doğru uzanır. Bu kavernöz glandlar, endometriyum yüzeyindeki kolumnar epitel hücrelerine benzeyen ince bir tabaka sekretuar hücrelerden oluşur. Steroid hormon etkisi ile endometrial glandlar glikojen, glikoprotein, lipid ve mukopolisakkaridden zengin besleyici mukus salgırlarlar.(21)

Endometriyumda sekretuar fazda 2 histolojik tabaka mevcuttur:

1.Stratum (lamina) basalis (bazal tabaka): Myometriuma en yakın tabaka olup, siklus değişikliklerine iştirak etmez. Her siklus sonunda buradan yeni fonksiyonel tabaka gelişir.

2.Stratum (lamina) fonksiyonalis (fonksiyonel tabaka): Fonksiyonel tabaka endometriumu blastokist implantasyonu için hazırlar. Aynı zamanda bu tabaka, proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyonun izlendiği yerdir. Burada da 2 ayrı tabaka mevcuttur:

a) Stratum spongiosum, stratum bazalisin üzerinde olup, geniş guddelerin ve ödemli stromanın varlığı nedeniyle sünger görünümündedir.

b) Stratum kompakta, uterus lümenine bakan en yüzeyel kısım olup, glandların kanal (ağız) kısımları bulunmasından dolayı kompakt görünümündedir.(22)

### **2.2.1 Endometriyumun menstrüel siklus ile ilişkisi**

Menstrüel siklusta ovarian östrojen ve progesteronun siklik paternlerine cevapla ve kendi otokrin –parakrin faktörleri arasındaki kompleks ilişki ile endometrium insandaki en dinamik dokulardan birisidir.(20)

Çeşitli araştırmacılar tarafından daha ilkel primatlarda ve insanlarda incelenen ovulatuvar siklusun endometrium üzerindeki etkileri daha sonra menstrüel fizyolojinin anlaşılmasına olanak sağlamıştır.(23-28) Hormonların ve çeşitli biyoaktif maddelerin etkisinde oluşan endometrial siklus 5 fazda incelenebilir:

1-Menstrüel faz

2-Proliferatif faz

3-Sekretuar faz

4-İmplantasyon fazı

5-Endometrial yıkım fazı

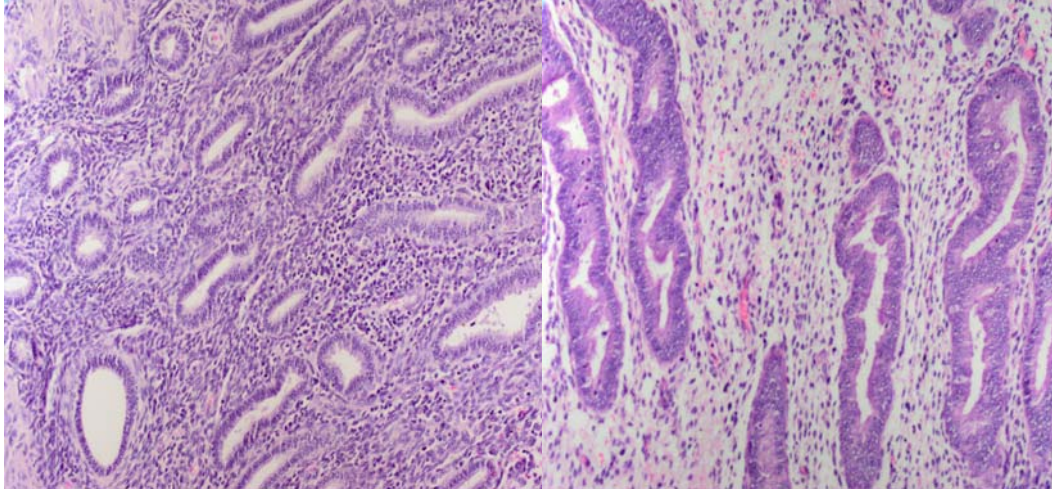
#### **Menstrüel faz**

Menstrüel endometrium fonksiyonel olmayan bazal bileşenler ve değişken fakat ufak bir artık şeklinde kalmış olan spongioz tabakadan oluşur. Menstruasyonda spongioz tabakada bezler yıkılır, damarlar ve stroma parçalanır, nekroz, lökosit infiltrasyonu ve eritrosit diapedezi meydana gelir. Tüm dokularda onarım bulguları mevcuttur. Endometrium bu aşamada proliferatif ve eksfoliatif fazları birbirine bağlayan bir geçiş evresindedir. Endometriyumun yaklaşık 2/3'ü bu evrede kaybedilir. Doku kaybı ne kadar hızlı olursa kanamanın süreside o kadar kısa olur. Gecikmiş veya tam olmayan dökülme daha ağır ve daha fazla miktarda kan kaybı ile birliktedir. Yeni yüzey epiteli bazal tabakadaki menstruasyonda dökülen ve bir kısmı arta kalan bez artıklarından gelişir.(29) Bu epitelyal onarım alttaki fibroblastlar tarafından desteklenir. Stromal fibroblast tabakası kompakt bir yapı oluşturur ve bunun üzerinden yüzey epiteli göç eder. Hormon düzeyi onarım fazında en alt seviyededir. Bu nedenle bu faz daha çok tahribata cevap şeklindedir. Yinede

bazal tabaka östrojen reseptörü açısından çok zengin olduğundan onarım hızlıdır. Siklusun 4. gününde uterus boşluğunun 2/3'ü, 5-6. günlerde hemen tamamı reepitelize olur ve stromal gelişme başlar.(29)

### **Proliferatif Faz**

Proliferatif fazda ovarian folikül gelişimi ve östrojen salınımının artışı söz konusudur. Östrojen hormonunun kontrolü altında olan bu faz yaklaşık 9 gün sürer. Menstrual siklusun 12. ve 13. günlerinde östradiol yapımı FSH'nin etkisi ile artar. Bu yüksek östrojen düzeyi, LH'nun üretimini aşırı şekilde artırır. Böylece 14. günde pik yapan LH'a yanıt olarak ovulasyon gerçekleşir. LH düşük düzeyde olursa ovulasyon meydana gelmemektedir. (30)



**Resim 1-a.**(sol) Erken proliferatif fazda sellüler stroma ve tubuler bezler (HE,x100)  
**1-b.**(sağ) Geç proliferatif fazda ödemli stroma ve kıvrımlı bezler (HE,x200)

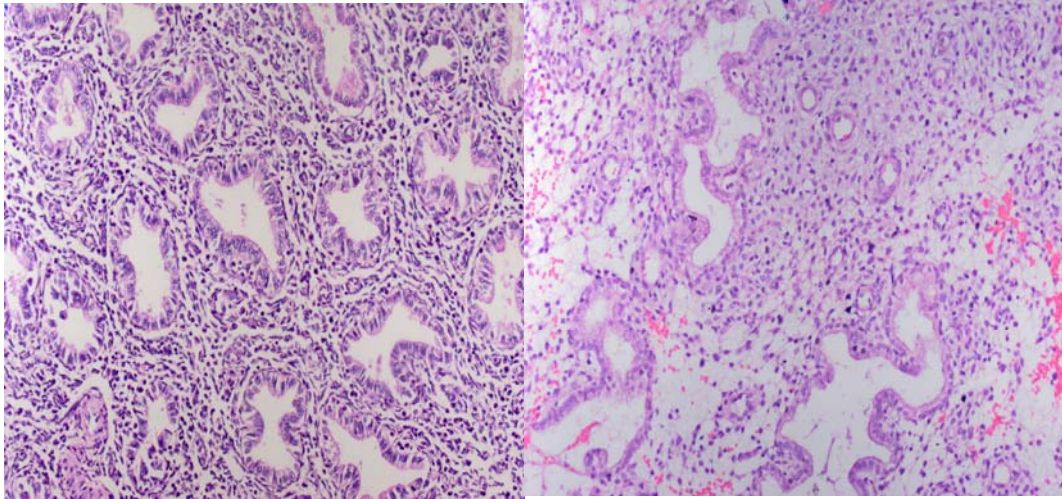
Proliferatif fazda östrojen etkisiyle endometrium rekonstrükte olur. Steroidlere cevapta en belirgin olan bezlerdeki değişikliklerdir. Başlangıçta bezler ince ve tübülerdir ve alçak kolumnar epitelle döşelidir. Östrojenin etkisi ile mitoz belirgin hale gelir ve pseudostratifikasyon meydana gelir. En sonunda bez epiteli periferine doğru ilerleyerek bezleri birbirine bağlar . Böylece bütün halde bir döşeme oluşur. Stromal komponent gevşek sinsityal bir hale gelir. Spiral damarlar stroma içinden seyrederek dallanma göstermeden hemen epitelyum bağlayıcı bazal membran altına kadar ilerler. Burada gevşek kapiller bir ağ oluşturur. Tüm doku bileşenleri (stroma, epitelyum ve bezler) proliferasyon gösterir. Bu proliferasyon

siklusun 8-10. günlerinde tepe noktasına ulaşır ve endometriumdaki östrojen reseptör seviyesi de maksimum düzeydedir.(31)

Proliferasyon sırasında endometrium ortalama 0,5 mm'den 3,5-5 mm yüksekliğe kadar artar. Bu proliferasyon esas olarak fonksiyonel tabakadadır. Bu esnada kalınlık artışında gerçek doku onarımının da rol almasına rağmen esas faktör iyon, su, aminoasitlerin etkilediği stromanın şişmesidir. Endometriumdaki östrojenin baskın olduğu fazda silier ve mikrovillus hücrelerde artış olur. Siliogenez 7.-8. günde başlar.(29) Bu silier ve mikrovillus hücreleri aktif hücre yüzeyini artırmış olurlar.

### **Sekretuar faz**

Ovulasyondan sonra endometrium artık östrojenin yanında progesteronada reaksiyon gösterir. Burada önemli olan devamlı östrojen varlığına rağmen endometriyumun preovulatuvar dönemdeki yüksekliğinin sabit kalmasıdır(5-6 mm). Ovulasyondan 3 gün sonra östrojene yanıt durur.(32) Bu inhibisyondan progesteron sorumludur. (33,34)



**Resim 2-a(sol)** Erken sekretuar fazda tek katlı silindirik epitelle döseli bezler (HE,x200) **2-b(sağ)** Geç sekretuar fazda ödemli stromada spiral arterioller ve sekretuar bezler (HE,x200)

Stromal elemanlar büyümeye devam ederken yüksekliğin sabit kalması ile bezler ve spiral damarlar kıvrılır. Sekresyon salgı bezi hücrelerinde olur, vakuoller intraluminal alana ilerler. Postovulatuvar 7. günde oluşan bu olayların sonucunda

bezlerin lümeni gerilir ve her hücrenin yüzeyi fragmanlara ayrılarak testere dişi görünümüne neden olur. Stromada ödem artmıştır. Dokunun yapısal elemanları büyürken sabit yapısal durumunun devam etmesi nedeni ile bezlerde kıvrılma ve damarlarda sarmal yapı daha belirgin hale gelir. Bu yapısal değişiklikleri takiben glikoprotein ve peptidlerin endometrial kaviteye aktif sekresyonu başlar. Sekresyonun maksimum düzeyi LH pikinden 7 gün sonra olur .Bu da blastokistin implantasyonu ile aynı zamana denk düşer.(33,34)

### **İmplantasyon fazı**

Endometriumda siklusun 21-27. günleri arasında (ovulasyondan sonra7.-13. günler arası) önemli değişiklikler ortaya çıkar. Bezler iyice belirginleşmiş stroma çok az miktardadır. Siklusun 27. gününde endometriumda artık üç farklı bölge vardır. Farklılaşmamış bazal tabaka (%25 den az), ortadaki dantel şeklinde spongiöz tabaka(%50) ve en yüzeyde kompakt tabaka (%25).

İmplantasyon döneminde, 21-22. günlerde en belirgin özellik endometrial stromanın ödemidir. Endotelyal hücrelerde mitoz ilk defa siklusun 22. gününde görülür. Vasküler proliferasyon, prostoglandinlere, östrojen ve progesterona cevap sonucunda spiral damarlarda kıvrımlaşma ile kendini belli eder.(35)

Desidua gebelik için özelleşmiş endometriumdur. Desidualizasyon işlemi progesteronun etkisi ile luteal fazda başlar. Siklusun 22-23. gününde sitonükleer genişleme, artmış mitotik aktivite ve bazal membran oluşumu ile karakterize predesidual aktivite gözlenir. Progesteron etkisi ile stroma hücrelerinden gelişen desidua gebeliğin önemli bir yapısal ve biyokimyasal dokusuna dönüşür. Desidual hücreler trofoblastların invaziv özelliğini kontrol ederler ve desiduanın ürünleri otokrin/parakrin rol oynayarak fetal maternal dokularda önemli rol oynarlar.(36,37)

Siklusun 26-27. günlerinde endometrial stroma, damar dışına çıkan polimorfonükleer lökositlerle infiltre olur. Bu arada hormonal uyarılar sonucu endometriumun stromal hücreleri prostaglandinleri sentezlerler ve desidual hücrelere dönüştükleri zamanda prolaktin, relaksin, renin, IGF-1(insülin benzeri

büyüme faktörü-1) ve IGFBF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1) gibi birçok madde salgırlar.(38)

Bir yayında desidual hücrelerin hem endometrial kanamada (menstrüasyon) hem de endometrial hemostaz (plasentasyon ve implantasyon) işlevinde anahtar rolü olduğunu belirtmiştir.(29,30) Endometrial kanamanın inhibisyonu; plazminojen aktivatör düzeyleri , stromal ekstrasellüler faktörlerin yıkımını sağlayan enzimlerin azalmış ekspresyonu (metalloproteinaz gibi) ve azalmış plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 düzeyi gibi desidualizasyondaki faktörlere bağlıdır. Östrojen ve progesteronun azalması durumunda ise bunların tersi etkiler oluşarak endometrium yıkılması ortaya çıkar.(36,37)

### **Endometrial yıkım fazı**

Menstruasyondan 3 gün önce, predesidual transformasyon sonrasında fonksiyonel tabakanın üst kısmında kompakt tabaka oluşur. Fertilizasyon ve implantasyon olmaması halinde HCG desteğinden yoksun kalan korpus luteum geriler ve östrojen ve progesteron seviyeleri azalır. Östrojen ve progesteron çekilmesi ile vazomotor reaksiyonlar, apopitoz, doku kaybı ve sonunda menstruasyon meydana gelir.(23,24) Yüksekliğin azalması ile spiral damarlardaki kan akımı azalır. Venöz dönüş azalır ve vazodilatasyon oluşur. Daha sonra spiral arteriollerde ritmik vazokonstrüksiyon ve relaksasyon meydana gelir. Her spazm gittikçe artan uzunlukta ve derinlikte oluşarak endometrial soluklaşmaya neden olur. Menstrüasyondan 24 saat önce olan bu reaksiyonlarla endometrial iskemi ve staz oluşur. Önce kapiller duvarlarına oradanda tüm stromaya lökosit göçü ve yayılımı olur. Eritrositler bu değişiklikler esnasında interstisyel aralığa kaçarlar. Yüzeysel damarlarda trombin-trombosit tıkaçları meydana gelir. Sekretuar endometriumun prostoglandin ( $PG_{2\alpha}$  ve  $PGE_2$ ) seviyesi menstruasyon zamanında en yüksektir. Myometrial kontraksiyonlardan ve vazokonstrüksiyondan bu prostaglandinlerin ve stromal desidual hücrelerden salınan endotelin-1'in sorumlu olduğu düşünülmektedir.(23,24)

Sekretuar fazın ilk yarısında progesteron lizozomal membranların stabilitesini sağlayarak enzimlerin ve asit fosfatazın salınımını engellerken östrojen ve progesteron seviyelerinde azalma ile bu enzimler sitoplazmaya salınır. Böylece bu

enzimler hücrel yapıları sindirir ve prostaglandinlerin salınımına, eritrositlerin damar dışına çıkmasına, doku nekrozu ve vasküler tromboza neden olurlar.(38)

Endometrial doku yıkımı aynı zamanda ekstrasellüler matriks ve bazal membranın yapı taşlarını (kollajen, jelatin, fibronektin, laminin) parçalayan matriks metalloproteinazların aktivasyonunuda içerir.(39,40) Progesteronun çekilmesi ile birlikte metalloproteinazların sekresyonu artar.(41) Erken gebelikte progesteron salınımının devam etmesiyle bu enzimlerin ekspresyonu baskılanır ve transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) aracılı mekanizma ile desidua korunur.(42) Metalloproteinazlar TIMP adı verilen spesifik doku metalloproteinaz inhibitörleri tarafından baskılanırlar. İmplantasyonda MP-TIMP dengesi çok önemlidir.(43)

Menstruasyonda en yüksek seviyelerde bulunan tümör nekroz edici faktör  $-\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) endometrial proliferasyonu inhibe eder ve apoptozu indükler.(43) Bu sitokin adezyon proteinlerinin (cadherin-catenin-aktin kompleksi) yok olmasını ve hücreler arası bağın çözünmesini sağlar.

Son olarak diapedez sonucu önemli miktarda sızıntı ve yüzeysel kapillerlerdeki ve arteriollerdeki yırtılmalar sonucunda interstisyel kanama meydana gelir. İskemi ilerledikçe bazal membran parçalanır ve hücreler arası kan endometrial kaviteye atılır. Kan kaybı yeni oluşan intravasküler trombin-trombosit tıkaçları ile sınırlanır.

Bazal membran menstruasyon sırasında aynı kalır ve onarım bu tabakadan olur. Bazal tabaka glandüler ve stromal hücrelerden salgılanan karbonhidrat ürünlerden oluşan müsinoz tabaka ile litik enzimlerden korunur (44)

### **2.2.2 Normal menstrüasyon**

Menstrüel atıkların yaklaşık yarısı kanamanın başladığı ilk 24 saatte atılır. Otolize uğramış fonksiyonel tabaka, iltihabi eksuda, eritrositler ve proteolitik enzimlerden oluşur. Yüksek fibrinolitik aktivite ile pıhtı oluşmadan uterus hızla boşalır. Eğer akım fibrinolitik aktivitenin karşılayacağından çoksa pıhtı oluşabilir.

Kadınların çoğunda menstrüel siklus uzunluğu 21-35 gün aralıktadır.(45,46) Menarş sonrası sikluslar kısaldıkça üretken çağıdaki düzenliliğine ulaşır. 40'lı yaşlara

gelindiğinde sikluslar tekrar uzamaya başlar. Menstrüel kanama genellikle 4-6 gündür ancak 2 ile 8 gün arasında değişebilir. Menstruasyonda kaybedilen kan miktarı normalde 30 ml'dir ve 80 ml'i aşarsa anormal kabul edilir.

Rock ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda endometrial –menstrual olayların aslında basit bir temeli olduğunu ileri sürmüşlerdir.(47) Çalışmalarına göre her siklusun amacı erken embriyoyu desteklemektir. Bu amaç gerçekleşmez ise kullanılmamış dokunun uzaklaştırılması ve daha başarılı bir siklus için yeni dokunun oluşması gerekmektedir.

Sonuç olarak uterus dinamik yapıya sahip endokrin bir organ olup en dinamik kısmı endometriumdur.

## **2.3 GONADAL HORMONLAR VE RESEPTÖRLERİ**

### **2.3.1 Östrojen Hormonu ve Reseptörleri**

Östrojenler 18 karbonlu steroidlerdir. Premenopozal dönemde östrojen over kaynaklıdır. Postmenopozal dönemde ise adrenal korteks en önemli kaynaktır. Östrojenler FSH etkisi altında olan granüloza hücreleri tarafından sentezlenir ve plazmada seks hormonu bağlayan globuline (SHBG) bağlı olarak taşınırlar (48). İnsanda üç tip östrojen sentezlenir, östradiol, östron ve östriol. Potent etkisi en yüksek olan östradioldür ve onu östron ve östriol takip eder. Endometriyal siklusun ilk yarısında östrojen etkisi hakimdir. Endometriyum epitel ve stroma hücrelerinde, östrojenlerin etkisi altında mitotik indeks ve vaskülarizasyon artar. Proliferasyon oluşur ve buna bağlı olarak endometriyum kalınlığı artar. Endometriyum bezleri, düz şekillerini korur ve derinliğine büyüme gösterirler (49).

Östrojen reseptörleri sitozolik yerleşimli nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. Östrojen reseptörü alfa (ER- $\alpha$ ) ve beta (ER- $\beta$ ) olmak üzere iki adet reseptör belirlenmiştir. ER- $\alpha$  ve ER- $\beta$  benzer büyüklük ve yapısal özelliklere sahiptir. Östrojen, reseptörün karboksil uç kısmına bağlanarak etki göstermektedir. Reseptör daha sonra duyarlı genlerde östrojene duyarlı elementle (ERE) etkileşerek hedef gen ekspresyonunun uyarımına neden olmaktadır. (50-52)

Östrojen ve progesteron; pre- ve perimplantasyon dönemi boyunca, endometriyumu implantasyona hazırlar ve reseptivitesini düzenler.

Endometriyumdaki çok sayıda molekülün salınımı, bu düzenlenmenin sonucunda tetiklenir. (53)

### **2.3.2 Progesteron Hormonu ve Reseptörleri**

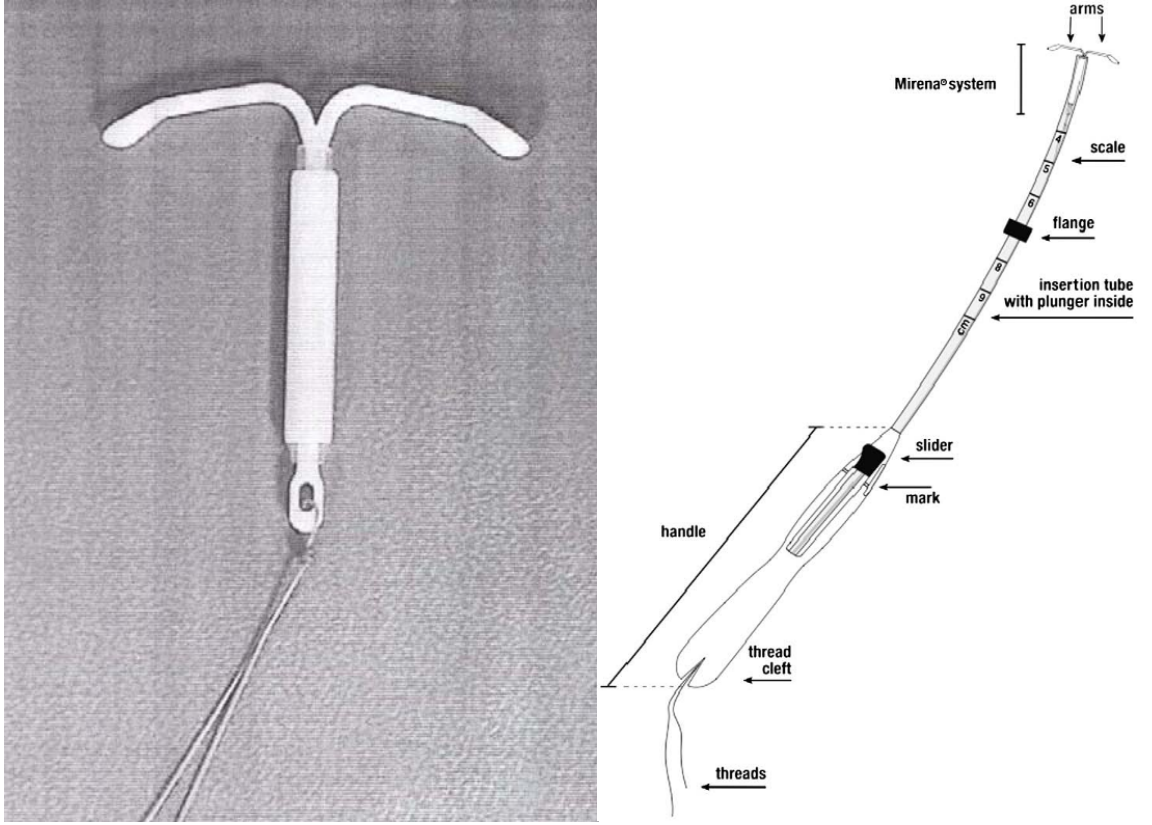
Progesteron, 21 karbonlu bir steroid hormondur. Menstrual siklusun ikinci yarısında artar. Ovulasyon sonrası ovaryumda gelişen korpus luteumdan salgılanır. Östrojen reseptörlerini azaltır ve östrojenin uyardığı diğer reseptör sentezlerini inhibe eder. Bu inhibisyon da, östrojenin düzenlediği gen transkripsiyonlarının engellenmesiyle sağlanır. (54)

Sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve PG'lerin üretimi de yine progesteron ve östrojen tarafından kontrol edilir.(55) Progesteron östradiol'ü daha zayıf etkili östron'a çeviren 17- $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin aktivitesini artırır. T-lenfositlerini inhibe ederek blastokistin implantasyonunu kolaylaştırır. Progesteron, hedef hücrelerde sitozolde bulunan spesifik bir bağlayıcı proteine bağlanır ve oluşan hormon reseptör kompleksi nukleusa taşınarak hedef gen bölgelerinde transkripsiyonu aktive ederek etki gösterir.

Progesteron reseptörleri (PR) nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. PR ligand yokluğunda transkripsiyonel olarak inaktiftir. Bununla birlikte, ligandın bağlanması ile monomerik reseptör yapısal değişikliğe uğrar ve aktive olur. Diğer bütün nükleer hormonlarda olduğu gibi; PR'de de bir DNA bağlanma bölgesi, bir Hormon bağlanma bölgesi ve bir de değişken N-terminal bölgesi mevcuttur. (54-57)

### **2.4 LEVONORGESTRELLİ İNTRAUTERİN SİSTEM**

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem (LNG-IUS) 1990'da üretildiği ülke Finlandiya ve 2000'de ABD'de onayını almıştır. Lerias OY (Turku Finlandiya) tarafından üretilmekte ve Mirena® ismi altında (Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) piyasada bulunmaktadır. 102 ülkede kontrasepsiyon ,98 ülkede menoraji ve 87 ülkede hormon replasman tedavisinde kullanılmaktadır. (58,59)



**Resim 3.** LNG-IUS ve yerleştirici sistem

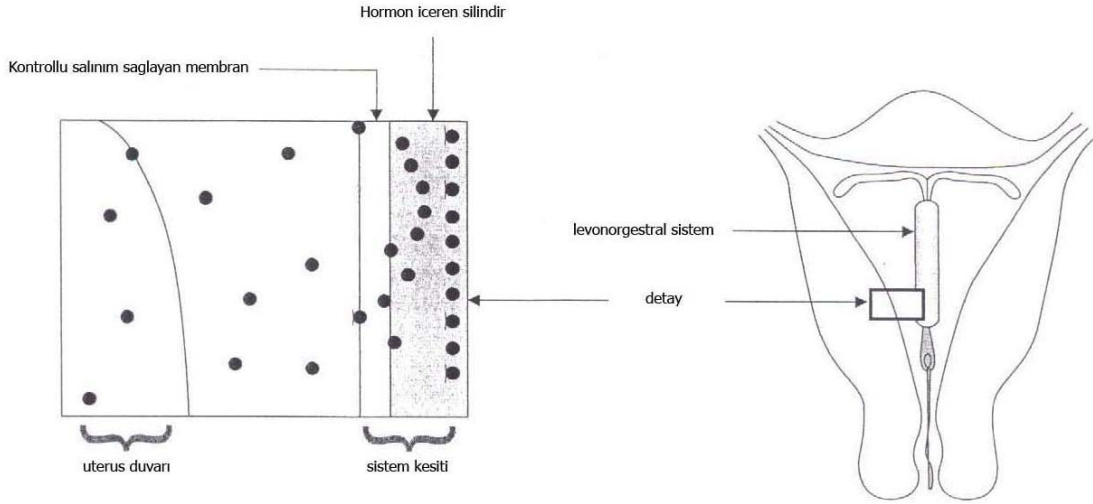
#### **2.4.1 Yapısı ve içeriği**

Sistem vertikal kolunun üzerinde steroid rezervuarı bulunan, T şeklinde (32x32mm) fleksibl plastik bir sistemdir. Bu rezervuar toplam 52 mg LNG ve polidimetilsiloksan karışımından yapılmıştır. Rezervuar plastik aracın vertikal kolunun etrafını saran 19 mm uzunlukta çevresinde LNG' in salınımını düzenleyen polidimetilsiloksan membran bulunan bir manşon şeklindedir.(53) Sistemin total uzunluğu 32mm'dir. T –şeklindeki biçimi X-ray görüntüleme radyopak olmasını sağlayan baryum sulfattan oluşur ancak ultrasonografi ile görüntülemek oldukça zordur. Sistemin distal ucunda halkaya geçirilmiş durumda monofilament polietilenden bir çekme ipi bulunmaktadır.(60)

#### **2.4.2 Etki mekanizması**

Levonorgestrelin lokal intrauterin salgılanması steroidin sistemik sirkülasyona geçişi ile sonuçlanır. Steroidin plazma konsantrasyonu sistem takıldıktan sonra hızla yükselir. Geçiş endometriumun bazal tabakasındaki kapiller ağ aracılığıyla olmaktadır. LNG, araç takıldıktan 15 dakika sonra plazmada tespit edilebilir. En

yüksek konsantrasyonuna birkaç saat içerisinde ulaşır. Kişiler arasında büyük farklılık görülse de, kişisel plazma konsantrasyonları sabittir. Plazmada çoğunlukla seks hormon bağlayıcı globüline bağlıdır. (60-62)



Levonorgestral içeren rahim içi aracın etki mekanizması (Schering OY, Turku, Finland)

#### Şekil 1 levonorgesreli rahim içi sistemin etki mekanizması

Plazma seviyeleri birkaç hafta içinde 150-200 pg/ml'de sabitlenir. Endometriumdaki levonorgestrel konsantrasyonu 1000 kattan fazladır.(63) Bu nedenle kontraseptif eylem lokal etkiye dayanmaktadır. Servikal mukus kalınlaşmasının spermin penetrasyonunu önlediği ve endometrial ve tubal sıvılardaki değişiklikler nedeniyle uterus ve tüp içindeki sperm motilitesinin büyük oranda inhibe edildiği şekilde gösterilmiştir.

Temel etkiler servikal ve endometrialdir, ancak ovulasyon üzerine bazı etkiler de gözlenmiştir. Nilsson ve ark. serum konsantrasyonu 200 pg/ml'yi aştığında ovulasyonun suprese olduğunu bulmuşlardır. (3) Bir diğer çalışmada siklusların %93'ünün ovulatar olduğu, fakat ovulatar siklusların sadece %58'inde normal folliküler büyüme ve rüptür olduğu bulunmuştur. (64)

#### Serviks :

LNG-IUS uygulamasını takiben servikal mukusun salgılanmasının azaldığı ve daha visköz hale geldiği ve sperm penetrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (65,66)

#### Endometrium:

Uterusta lokal levonorgestrel salınımı endometriumda hızlı ve dramatik değişikliklere neden olur. Östrojen reseptörlerinin konsantrasyonunu azaltır. Böylece östrodiol karşı desensitize olara endometriumda baskılanma ve antiproliferatif etki görülür. (65,67)

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. Ayrıca östrojenin mitojenik aktivitesini durdurur. Epitel silindirik-kübik, monostratifıye, ve mitozun olmadığı bir hal alır. Bu endometriumun fonksiyonel tabakasında incelmeye sonuçlanır.(65-67)

LNG-IUS'in takılmasından sonraki ilk aylarda sekretuar görünümde olan endometrium desidualize olmuş stromanın arasında hala görünse de bir ay sonra siklik aktivitede belirgin bozulma olur.(66,67) 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.(68,69) Lökosit infiltratı endometriumda rahim içi araç varlığının bir özelliğidir ve genelde beraberinde fokal nekroz alanları vardır.(68-70)

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

Plasminojen aktivatör inhibitörü azaltır. Progesteron reseptörlerini azaltan glycodelin A yapımını artırır. Böylece sitokinler yoluyla da kanamayı durdurucu özelliğidir.(69) En az 4 yıl kullanımı sonucu endometrial mikropolipler ortaya çıkabilir. Bunlar sonradan oluşan kanamalara neden olabilirler.(72,73)

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 ve dolayısı ile ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) azalır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin(IGF-1 ve IGF-2) endometriumda steroid hormon etkilerini organize ettiklerine ve proliferasyonda rol oynadıklarına inanılmaktadır.(74,75) IGF-1 etkisinin IGFBP-1 tarafından baskılanmasının, LNG-IUS'in endometriumdaki progestin ve antiöstrojenik etkilerinin moleküler mekanizmalarından biri olabileceğini göstermektedir.

**Tablo 1. LNG –IUS ile ilişkili endometrial morfolojik özellikler(68)**

| Morfolojik özellikler  | Görülme Oranları |
|--|------------------|
| Stromal desidualizasyon  | %96              |
| Glandların atrofisi  | %87              |
| Stromanın inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu                              | %79              |
| Stromanın plazma hücrelerini de içeren inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu | %27              |
| Yüzeyel papiller oluşumlar   | %51              |
| Stromal miksoid değişiklikler  | %39              |
| Stromal hemosiderin  | %32              |
| Glandüler metaplazi  | %9               |
| Stromal nekroz   | %7               |
| Yüzeyel bezlerde reaktif atipi   | %4               |
| Stromal kalsifikasyon  | %1               |

### Overler:

Levonorgestrelin günlük 50 µg.'lık dozu ovulasyonu inhibe eder. LNG-IUS'den salgılanan günlük 20 µg.'lık doz over fonksiyonlarını etkilemez. Ancak levonorgestrelin gonadotropin sekresyonunu azaltarak folikül büyümesini durdurduğu ve böylece bazı hastalarda ovulasyonun olmadığı görülmüştür.(76)

Kist oluşumunun sebeplerinden biri ovulasyonun parsiyel baskılanması ve oluşan foliküllerin çatlamayarak persiste etmesidir. Bu da LNG-IUS kullanan bazı kadınlarda over kisti oluşumu ve anovulasyonu açıklar. Levonorgestrel hipotalamo-hipofizer aksın çalışmasını değiştirerek de anovulasyona neden oluyor olabilir. (76,77) Hastaların %85'inde ovulatuvar sikluslar görülür. Ancak overde; normal ovulatuvar siklus, östradiol üretiminin engellendiği anovulatuvar siklus, foliküler aktivitenin ve östradiolün arttığı anovulatuvar siklus veya luteal fazın kısaldığı anovulatuvar sikluslar da görülebilir.(78,79)

### **2.4.3 Metabolik etkileri ;**

Lokal olarak salgılanan günlük 20 µg levonorgestrelin dolaşıma karışan miktarı çok düşüktür. Bu nedenle steroid hormondan kaynaklanan metabolik değişiklikler anlamlı değildir.

12 ay takip edilen hastalarda LNG-IUS'nın karbonhidrat, lipid metabolizması, koagülasyon mekanizması ve karaciğer enzimleri üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür. Serum testesteron ve insülin düzeyleri de etkilenmemiştir. Yalnızca 1 yılın sonunda tansiyonda istatistiksel anlamlı olmayan bir artış ve 300-500 gr. kilo artışı gözlenmiştir.(80,81) Sonuçta denilebilir ki LNG-IUS lipid profilini anlamlı etkilemez.(82-85)

Glukoz metabolizmasına etkisinin incelendiği bir çalışmada , serum glukoz ve insülin miktarı değişmemiş, daha az insülin duyarlılığına sebep olduğu görülmüştür.(86,87) Kemik üzerine etkisi konusunda levonorgestrel ile 2,5 mg. medroksiprogesteron asetat karşılaştırılmış ve levonorgestrelin femur boynunda mineral yoğunluğunu daha fazla arttırdığı görülmüş.(88 )

#### 2.4.5 Levonorgestrelli intrauterine sistemin yerleştirilmesi

Pelvik muayeneyi ve meme muayenesini içeren bir fizik muayene ve servikal smear yapılmalıdır. Gebelik ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar ekarte edilmeli ve genital enfeksiyonlar tamamen tedavi edilmelidir. Uterus pozisyonu ve uterus boşluğunun büyüklüğü belirlenmelidir. sistemin fundal yerleşimi, progestagenin endometriyuma eşit olarak dağılmasının sağlanması, kazayla çıkmanın önlenmesi ve etkinliğin artırılması açılarından özellikle önem taşır. Bu nedenle uygulama talimatlarına dikkatle uyulmalıdır. Kullanıcı uygulamadan 4-12 hafta sonra tekrar muayene edilmeli ve bundan sonra yılda bir ya da klinik endikasyonu varsa daha sık aralıklarla kontrol edilmelidir.

Menstruasyon gören kadında yerleştirme zamanı siklusun ilk 10 günüdür. Pratikte yerleştirme, menstruel kanamanın başlangıcından itibaren 3-10 gün içinde yapılır. Amenoreik bir kadında herhangi bir zamanda ya da menstruasyonun veya çekilme kanamasının son günlerinde takılabilir. Yenisiyle siklusun herhangi bir günü değiştirilebilir. İlk trimester düşüklerini takiben hemen uygulanabilir. Postpartum uygulamalar doğum sonrası 6. haftaya kadar ertelenmelidir. Postkoital kontraseptif olarak kullanılması uygun değildir. Sistem 5 yıl sonra çıkarılmalıdır.(52)

Bütün endometriumu baskılamak için ve bütün endometrial doku üzerine steroid verebilmek için aracın fundusa doğru bir şekilde yerleştirilmesi gerekir. Bu birçok terapötik endikasyon için gereklidir. Gerektiğinde paraservikal lokal anestezi yapılabilir ve servikal kanalın 5mm.'ye kadar genişletilebilir.

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. *Sistemin ultrason ile fark edilmesi eğitim gerektirir çünkü rezervuar ultrasonografik olarak neredeyse görünmezdir, sadece gölgesi görülebilir.* Yerleştirmeye ilgili pelvik enfeksiyonlar, yerleştirmeden önceki servikal enfeksiyonları tedavi ederek ve aseptik yerleştirme teknikleri kullanarak önlenir.(88) 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 levonorgestrelin uterus boşluğuna doğru salınımı yetersiz kalır. Bu da

kontraseptif etkinlik ve diğer etkilerini azaltır. Kanama artışı ve hatta ektopik gebelik oluşabilir.(88)

## **2.5 LEVONORGESTRELLİ İNTRAUTERİN SİSTEM ENDİKASYONLARI**

### **2.5.1 Kontrasepsiyon**

Bugün dünyanın nüfusu 6.5 milyardır ve 2000 yılından bu yana 380 milyon artış göstermiştir. Daha düşük fertilitite seviyeleri beklentisine rağmen, ortalama değışkene göre 2050 yılına kadar dünya nüfusunun 9.1 milyara ulaşması beklenmektedir ve yüzyılın ortasına kadar büyük çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere her sene 34 milyon kişi eklenecektir.(89) Global Sağlık Konseyi raporuna göre yıllık istenmeyen gebelik sayısı 50 milyondan fazladır. Gelişmekte olan ülkelerde 15-45 yaş arası 113 milyon kadın aile planlamasına katılmamaktadır ve 88 milyon kadın etkin olmayan yöntemler kullanmaktadır. Sonuç olarak maternal ölümlerin %20-35'inin (yıllık 100 000 ölüm) güvenli olmayan kürtajlara bağlı olduğu tahmin edilmektedir.(89)

Rahim içi araçlar ve oral kontraseptifler modern kontrasepsiyonun en önemli buluşlarıdır. Rahim içi araca steroid eklenerek bu iki metodun etkileri birleştirilmiş ve kullanıcının kompliyansı ve rahatlığının artması ile yüksek etkinliği olan bir kontraseptif metod geliştirilmiştir. New York'ta Population Council'de yapılan çalışmalar polidimetilsiloksanın levonorgestrel için subdermal implantlardan düzenli salınımını sağlayan iyi bir taşıyıcı polimeri olduğunu göstermişti. Bu, Norplant isimli ilk kontraseptif implantın oluşturulmasını sağladı.(90) LNG-IUS hedef organa direk uygulanan implant metodu olarak değerlendirilebilir. Levonorgestrel küçük dozlarda direk rahim içine salındığında etkili bir tedavi sağlayabilmektedir. Kontraseptif özelliği tüm diğer yöntemlerden yüksektir. Avrupa çok merkezli çalışmasında 5 yıl boyunca Danimarka, Hollanda ve İsveç'teki kliniklerde 1138 kadında hiç gebelik gözlenmemiştir.(91) French ve ark. bir meta-analizde LNG-IUS kullananlarda gebelik oranlarının Nova-T, Copper T 220C ve Copper 200 kullananlara göre belirgin olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir.(91) LNG-IUS' in kontraseptif etkisinde tek bir mekanizma sorumlu değildir.(92) Bu mekanizmalardan en önemlisi endometrium morfolojisi üzerine olan etkisidir.

Levonorgestrelin konsantrasyonu endometrial dokularda yüksek bulunurken myometriyum ve fallop tüpleri gibi etraf dokularda yüksek değildir.(63) Günlük 20 mg levonorgestrel salınımı,, endometriyumun inaktivasyonuna, büyümesinin durmasına neden olur. Endometrial bezlerde atrofi olurken stroma desidualize olur. (93) Mukoza incelirken epitelyum inaktif ve endometrial stroma ödemlidir. Bu histolojik değişiklikler bir ay içerisinde gerçekleşir ve menstrual siklus fazlarından etkilenmezler.(62) Alınan numunelerde bulunan ekstra mikroskopik değişiklikler, bakırlı rahim içi araç kullanımında da bulunan bulgulara benzer şekilde; bazen plazma hücrelerini de içeren stromal lökosit infiltrasyonu ve genellikle küçük nekrozların ve skarların bulunduğu histolojik değişikliklerdir.(94)

Levonorgestrelin lokal uygulanması endometriyum biyokimyası üzerine de önemli etkiler yapar. Rahim içi araçla verilen doğal progesteron östrodiol reseptörlerinin sentezinde down-regulasyona neden olur. Bu durum dolaşımdaki foliküler faz östrojen seviyelerine rağmen endometriyumun cevapsızlığını açıklar.(93) Endometrial proliferasyonda bir başka mekanizma, IGF -1 sistemide rol oynar. IGFBG-1, IGF-1 in reseptörlere bağlanmasını engeller. Böylece steroid hormonların etkilerini organize eden IGF-1 in lokal etkileri baskılanır. Progestin bu bağlayıcı proteinlerin sentezini uyarır.(93) LNG-IUS'in kontraseptif etkinliğini açıklayan diğer mekanizmalar Tablo 2 de gösterilmiştir. Klasik progestin etkisi servikal mukusun koyulaşmasıdır.(62) Yine lokal progestinin sperm mobilizasyonu ve fonksiyonu için tüplerde ve uterus içinde kötü bir ortam oluşmasına neden olduğu ve spermi inhibe ettiği düşünülmektedir.(94)Yapılan geri bildirim çalışmalarında da LNG-IUS kullanıcılarında normal fertilize ovum bulunmadığı gözlenmiştir.(95) Ayrıca LNG-IUS 'in kontraseptif etkinliğini artıran bazı spesifik endometriyum fonksiyon değişiklikleri tespit edilmiştir. Bu sistemi kullananlarda Glikodelin A proteininin ekspresyonu izlenmiştir. Bu protein spermin zona pellucidaya bağlanmasını engelleyerek fertilizasyonu engelleyebilmektedir.(96)

### 2.5.2 Menoraji

Menoraji en iyi şiddetli adet kanaması olarak ifade edilirken klasik olarak bir siklustaki 80 ml üzerinde kayıp olarak tanımlanmıştır.(98) Her ne kadar kayıp kan miktarını ölçmek pratik olarak mümkün olmasada, son zamanlarda kişisel hesabın kaybedilen kan miktarı ile korele olduğuna geçmiştekinden daha çok inanılmaktadır.(99)

Son zamanlarda önerilen tanıma göre menoraji sebebi ne olursa olsun yada siklusun düzeni ne olursa olsun şiddetli adet kanamasının olmasıdır.(100)

Menorajinin prevalansı artmaktadır. Erken menarş, beklenen yaşam süresinin artması , fertilitiyi kontrol edebilme ve emzirme süresinin kısalması kadın hayatında görülen siklus sayısını yüzyıl önceki atalarına göre oldukça artırmıştır.(100,101) Yine çalışan kadının istediği yaşam şartları, periyotlardaki sıkıntıları daha az tolere etmeleri ve profesyonel yardım almalarında prevalansı etkileyen faktörlerdendir.

Menorajinin geniş subjektif bir şikayet olmasının yanısıra tedavinin esas amacı hayat kalitesini artırmaktır.(6,102) Histerektominin maliyeti ve morbiditesi göz önünde tutulduğunda menoraji için alternatif bir tedavi seçeneği geliştirmek oldukça istenen bir durumdur. Hastalar yeterli bilgi edinmeleri sonrasında major bir cerrahiden kaçınma trendi ve yine çocuk doğurma işinin ileri yaşlara bırakılması nedeniyle cerrahiye zorunlu kalmadıkça seçmemektedirler.(103)

Menoraji reproduktif yaştaki kadınların %5'inde görülür ve jinekologlara başvuranların %12'sini oluşturur(5) Kadınların histerektomi dahil invazif girişimlerle tedavi olmasındaki majör sebeplerden birisidir. Menoraji prevalansı yaşla birlikte giderek artar ve perimenapozal dönemde pik yapar. Amerika'da yaklaşık yarım milyon kadın, kanama bozuklukları nedeni ile yüklü sağlık harcaması, iş gücü kaybı ve morbiditeye neden olan histerektomi ile tedavi edilmektedir.(8) Menoraji için prostaglandin sentetaz inhibitörleri, antifibrinolitik ajanlar, oral kontraseptifler ve endometrial ablasyon gibi medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri vardır. Ancak bu tedavilerin çoğu menorajiyi %20 ile %50 oranlarında azaltmaktadır. Son olarak tedavilerin yan etkileri ve hastalığın tekrarlayıcı doğası hasta uyumunu önemli ölçüde etkilemektedir. LNG IUS ise menorajiyi diğerlerinin aksine uzun dönem tedavi etmektedir. Menstrual kan kaybını %87 ile %97 oranında azaltmaktadır.(8) Yapılan bir çalışmada noretisteron ile LNG-IUS karşılaştırılmış; LNG-IUS menstrual

kan akımını %94 azaltırken noretisteron grubu yaklaşık %87 oranında azaltmış. Ancak 3 ay tedavi sonrasında LNG-IUS kullanan grubun %76 sı tedaviye devam etmek isterken, diğer grupta bu oran sadece %22 olarak belirlenmiş. (104) Histerektomi ile LNG-IUS 'i karşılaştıran çok sayıda çalışma vardır. Randomize kontrollü bir çalışmada histerektomi yada LNG-IUS ile tedavi edilen 236 kadının tedavi sonrası birinci yıllarında sağlık durumu, hayat kalitesi, psikososyal iyilik halleri eşit derece bulunmuş ancak LNG-IUS daha ekonomik bulunmuştur.(105-106) Cochrane yayınlarında LNG-IUS ile menstrual kanama miktarının önemli derecede azaldığını ve menoraği tedavisinde tedavinin hem birinci hem de beşinci yılında histerektomiye oranla maliyetinin daha uygun olduğu belirtilmiştir.(107) Bu nedenle menoraği tedavisinde medikal ve cerrahi tedavilere alternatif olarak LNG-IUS tatmin edici, efektif ve ekonomik bir tedavi şeklidir.(107)

### **2.5.3 Östrojen Replasman Tedavisine Ek Olarak Kullanımı**

Peri ve postmenapozal klimakterik sıkıntıları için östrojen replasman tedavisi alan kadınların endometriumlarını korumak için progestin tedavisine ihtiyaç duydukları aşıkardır. Standart tedavi her siklusun sonuna östrojenin yanına eklenen oral progestin preparatları şeklindedir. Ancak oral rejimler bir takım androjenik etkilerinin yanı sıra siklik kanama yapmaları nedeni ile bazı hastalar için yorucu ve sıkıntı verici olabilmektedir. Bu bilgilere ilaveten progesteronun sistemik kullanımı sonucunda artmış kardiovasküler hastalık riski ve artmış meme kanseri riski olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.(108) LNG-IUS'un oldukça düşük serum seviyeleriyle az miktarda yan etkiye sahip oluşu ve lokal etkisi ile endometriumu tamamıyla koruması nedeniyle alternatif bir metod olarak kabul edilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

Klimakterik sıkıntılardan şikayetçi 40 kadına iki tedavi şekli uygulanmıştır. Bunlardan birinci gruba her siklusun ilk üç haftası 2 mg oral östradiol (E<sub>2</sub>) valerat ve son 10 gün östrodiolle birlikte 250 µg oral levonorgestrel kullanılırken ; ikinci grupta sürekli estradiol ile LNG-IUS kullanılmaktadır. Bir yılın sonunda her iki grupta da şikayetler gerilemişti ve hiçbir kadında endometrial proliferasyon yoktu. Ancak

LNG –IUS kullanan 18 kadının 15 inde amenore izlenirken oral tedavi alan grubun hepsinde siklik kanama mevcuttu.(109)

Ondokuz çalışmada 6 aydan 5 yıla kadar östrojenle birlikte LNG-IUS kullanan toplam 826 vakanın değerlendirilmesinin yapıldığı bir yayında hiçbir hastada çalışma süreleri boyunca endometrial hiperplazi gelişmemiştir.(110)

Hampton ve arkadaşları östrojenle birlikte LNG-IUS kullanan 82 perimenapozal hastayı uzun süreli endometrium korunması için değerlendirmişlerdir. Katılımcıların endometriümları değerlendirildiğinde %98,6 ‘sı birinci yıl sonunda; %98,6’sı yirmidört ayın sonunda; %95,5 ‘u otuzaltı ayın sonunda; %96,8 ‘u kırk ayın sonunda; %95,2 ‘sinde altmış ayın sonunda non- proliferatif bulunmuştur. Altmış ay boyunca hiçbir hastada hiperplazi olmadı. Oniki ay sonunda %54,4 kadında, altmış ay sonunda %92,7 ‘sinde amenore gelişmiştir. Tüm hastalar tedaviyi iyi tolere etmişler, altmış ayın sonunda %79,8 kadın tedaviye devam kararı almıştır. (111)

Böylece LNG-IUS östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda uygun bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.(111)

## **2.6 LEVONORGESTRELLİ İNTRAUTERİN SİSTEMİN KONTRENDİKASYONLARI VE YAN ETKİLERİ**

### **2.6.1 Kontrendikasyonları**

- Gebelik veya gebelik şüphesi;
- Mevcut ya da tekrarlayan pelvik inflamatuvar hastalık;
- Alt genital kanal enfeksiyonu;
- Postpartum endometrit;
- Son 3 ay içinde enfekte düşük;
- Servisit;
- Servikal displazi;
- Rahim ya da serviksin habis tümörleri;
- Tanı konamayan anormal uterus kanamaları;
- Rahim boşluğunun biçimini bozan fibroidler de dahil olmak üzere konjenital ya da edinilmiş uterus anomalileri;
- Artmış enfeksiyon eğilimine yol açan durumlar;
- Akut karaciğer hastalıkları veya karaciğer tümörü;

- LNG-IUS içeriğine karşı olabilecek aşırı duyarlılık durumu olması halinde sistem uygulanmamalıdır.(112)

### 2.6.2 Yan etkiler

• **Kanama paterni değişiklikleri:** Kanama paterni değişikliği %10 hastada görülen en sık yan etkidir. LNG-IUS ilk 3-6 ayda %45,6 oranında lekelenme şeklinde kanama yaparken, 6.aydan sonra %20-35 hastada amenore görülür.(8,113) Lekelenmenin mekanizması ; levonorgestrelin endometrial anjiogenezisi uyarması ve neovaskularizasyon ve endometrial yüzeyde mozaik alanlar oluşturması olabilir. Bu yeni ve yer yer oluşan damarlanmalar lokal atrofi alanları oluşturarak ilk aylarda spotting tarzında kanamalara neden olur. Ayrıca levonorgestrel östradiolü daha az potent olan östrona dönüştüren 17-β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesini artırır, bu da kanamaları artırabilir.(8,113)

Bir önceki menstruasyonun başlangıcını takiben altı hafta içinde menstruasyon gerçekleşmezse gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Amenore gelişen kadınlarda gebeliğin başka belirtileri söz konusu değilse, tekrarlanan gebelik testlerine gerek yoktur.

• **Geciken foliküller atrezisi:** LNG-IUS'ın kontraseptif etkisi başlıca lokal etkisine bağlı olduğundan, fertil yaştaki kadınlarda folikül çatlamasının görüldüğü ovulatuvar sikluslar sıklıkla gerçekleşir. Bazen folikülün atrezisi gecikir ve folikülogenez devam edebilir. Bu büyümüş foliküller klinik olarak ovaryal kistlerden ayırdedilemez. Sistemi kullanan kadınların yaklaşık %12'sinde büyümüş foliküllere rastlanmaktadır. Bu kistler 3 cm.'yi geçmeyen, basit, ağrı yapmayan ve kendiliğinden kaybolan kistlerdir.(114) Bazı durumlarda pelvik ağrı ya da ağrılı cinsel birleşme söz konusu olsa da bu foliküller çoğunlukla asemptomatiktir. Büyümüş foliküller, genellikle 2-3 ay içerisinde kendiliğinden kaybolurlar. Bunun gerçekleşmediği olgularda, durumun ultrason vasıtasıyla takip edilmesi ya da diğer tanısal / terapötik önlemlerin alınması önerilir. Cerrahi bir girişim, nadiren gerekebilir

• **Pelvik enfeksiyon:** Bazı çalışmalarda LNG-IUS kullanıcılarında görülen pelvik enfeksiyonun oranının, bakırlı rahim içi araç kullanımında görülene göre daha düşük

olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni levonorgestrelin servikal mukusu kalınlaştırarak assendan geçişi önlemesidir.(114)

Tekrarlanan endometrit veya pelvik enfeksiyonunda ya da tedaviye birkaç gün içinde olumlu yanıt vermeyen veya şiddetli akut bir enfeksiyon durumunda LNG-IUS çıkarılmalıdır.

- **Yerinden oynama / çıkma** Rahim içi araçların kısmen ya da bütünüyle yerinden çıkmalarına ilişkin belirtiler arasında kanama ve ağrı mevcuttur. Ancak bir rahim içi araç, taşıyıcı tarafından farkedilmeden de çıkabilir. Kısmen yerinden oynaması etkinliğini azaltabilir. LNG-IUS normal şartlar altında kanama miktarını azalttığından, kanama miktarında meydana gelen bir artış, sistemin yerinden çıkmış olmasına işaret edebilir. (112)

- **Perforasyon:** Uterusun gövdesinin ya da serviksin bir rahim içi araç tarafından perforasyonu ya da penetrasyonu nadiren görülebilir ve sıklıkla yerleştirme esnasında meydana gelir. Böyle bir durumda sistemin hemen çıkarılması gerekmektedir.

- **Ektopik gebelik:** Tubal cerrahi veya pelvik enfeksiyon öyküsü olan kadınlar, daha yüksek bir ektopik gebelik riskiyle karşı karşıyadır. Özellikle beklenen kanamaların olmaması ya da amenore gelişmiş bir kadında kanamanın başlamasının eşlik ettiği alt batın ağrısı durumunda ektopik gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. LNG-IUS kullanan kadınlarda ektopik gebelik oranı 100 kadın yılında 0.06'dır. Bu oran, herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan kadınlar için hesaplanmış 100 kadın yılında 0.3-0.5 oranından düşüktür.(112)

- **İpliklerin görülmemesi:** Kontrol muayenelerinde serviksde geri çekme iplikleri görülmüyorsa, gebelik ekarte edilmelidir. İplikler rahime ya da serviks kanalına kaçmış olabilir ve bir sonraki adet kanamasında tekrar ortaya çıkabilir. Gebelik olasılığını ortadan kaldırdıktan sonra ipliklerin yeri uygun bir gereçle nazikçe araştırılarak bulunabilir. Eğer iplikler bulunamazsa, sistem yerinden çıkmış olabilir. (112)

Ayrıca LNG-IUS kullanımıyla ilişkili olarak aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir.(115)

**Tablo 2. LNG-IUS 'in diğer yan etkileri**

| Sistem  | Sık görülen istenmeyen etkiler<br>>1/100, <1/10                         | Sık olmayan istenmeyen etkiler<br>>1/1000, <1/100 | Nadir görülen istenmeyen etkiler<br>>1/10000, <1/1000 |
|---|---|---|---|
| Enfeksiyonlar   |   | Genital enfeksiyonlar                             |   |
| Endokrin bozukluklar                                  | Ödem (periferik veya abdominal)   |   |   |
| Metabolizma ve nutrisyonel bozukluklar                | Kilo alma   |   |   |
| Psikiyatrik bozukluklar                               | Depresif duyu durumu<br>Sinirlilik<br>Duyu durum değişkenliği           |   | Azalmış libido  |
| Sinir sistemi bozuklukları                            | Baş ağrısı  |   | Migren  |
| Gastrointestinal bozukluklar                          | Abdominal ağrı<br>Pelvik ağrı<br>Bulantı                                |   | Abdominal şişkinlik                                   |
| Deri ve subkutan bozukluklar                          | Akne  | Hirsutizm, Sağdökülmesi,<br>Kaşıntı               | Kızarıklık<br>Ürtiker                                 |
| Kas iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları | Sırt ağrısı   |   |   |
| Reprodüktif sistem ve meme bozuklukları               | Dismenore<br>Vajinal akıntı<br>Servisit<br>Memede gerginlik<br>Mastalji |   | Uterus perforasyonu                                   |

Sadece progestagen içeren haplar kullanan kadınlarda yapılan son epidemiyolojik çalışmalar venöz tromboemboli riskinde hafif bir artış olabileceğini göstermiştir, fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tromboz düşündüren şu durumlarda sistem hemen çıkartılmalı ve uygun tedavi planlanmalıdır(112):

- Migren, asimetrik görme kaybıyla seyir eden fokal migren ya da geçici beyin iskemisine yönelik başka belirtiler,
- alışılmışın dışında şiddetli baş ağrısı,
- sarılık,
- belirgin tansiyon yükselmesi,
- meme kanseri de dahil olmak üzere hormonal bağımlılık gösteren tümör ya da buna ilişkin şüphe,
- inme ya da miyokard infarktüsü gibi ağır arteriyel hastalıklar.
- Bacakta tek taraflı ağrı ve/veya şişme; sol kola yayılmasa da göğüste ani şiddetli ağrı; ani nefes alma güçlüğü; ani öksürük başlangıcı;
- Fokal belirtileri olan veya olmayan koma; vücudun bir yarısını ya da bir kısmını birdenbire etkileyen zayıflık veya çok belirgin uyuşukluk; motor bozukluklar.

## **2.7 TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ**

Modern tıpta jinekolojik muayenenin bir parçası haline gelen transvajinal ultrasonografi (TVUSG) uterus ve adneksleri değerlendirmede oldukça yararlı non-invaziv bir yöntemdir. İnvaziv girişimlere geçilmeden önceki basamak olarak non-invazif bir tekniğe ihtiyaç vardır. Bu tip bir yöntem kolay öğrenilebilmeli, kolay uygulanabilmeli ve hasta tarafından kolaylıkla kabul edilebilir olmalıdır. Ayrıca bu yöntem, hangi kadınlara invaziv girişimlerin önerilmesi gerektiğini belirleyebilmelidir. TVUSG bu koşulların birçoğunu yerine getirebilen bir tekniktir. Transvaginal problemlerin geliştirilmesi ve klinik uygulamaya girmesi ile birlikte, endometriyumun sonografik görüntülenmesinde transabdominal ultrasonografiye kıyaslandığında büyük bir iyileşme olmuştur. Prob ile hedef dokular arasındaki mesafenin kısalması daha yüksek frekanslı transduserlerin kullanılması nedeni ile daha iyi görüntü alınmasına olanak vermektedir. (116,117)



**Resim 4 TVUSG'de polip görüntüsü**

TVUSG uterin kavite ve endometriyumun değerlendirilmesinde, vakaların %70'inde transabdominal ultrasona göre daha fazla bilgi verir. (118)

Myometriyum ve endometriyum heterojeniteleri (polip, myom gibi), endometriyumun düzenli yada düzensiz oluşu, uterin anomali gibi patolojileri görüntüleyerek tanıya yardımcı olur. Ayrıca infertil hastalarda tedavi ile oluşan foliküllerin takibinde ve oosit toplanması işleminde kullanılır. Polipler hipoekoik endometriumla çevrili hiperekoik kitleler, endometrial hiperplaziler fokal kalınlık artışı olarak izlenirler. Endometriumda nonhomojenite veya hiperekojenite, intrakaviter sıvı birikimi, normalden iri uterus malign bir prosesin göstergesi olabilir. (119) Endometrium kanseri ve adenomyoziste endometriumun hat şeklindeki düzgün sınırları bozulabilir. Ancak ayırıcı tanıyı ultrasonografi ile yapmak mümkün değildir. Histolojik tanı şarttır. Yine de doku örneği alınamamasına rağmen bu teknikle daha ileri araştırmaya ihtiyacı olan hastalar seçilebilir ve endometrial atrofisi olan kadınlarda invazif işlemlerden kaçınılmış olur.

Endometrial kalınlığın tanımlanmasında henüz kesin ortak fikir birliğine varılmış *eşik* değeri yoktur. Çünkü bu hastanın premenopozal yada postmenopozal olması, menstrüel faz, menopoza süresinin uzunluğu, eğer kullanıyorsa HRT'nin şekli ve süresi gibi pek çok faktöre bağlıdır. Premenopozal kadınlarda TVUSG endometriumun en ince olduğu (üreme çağındaki kadınlarda proliferatif fazda

endometrium kalınlığı 4-8 mm ve sekretuar fazda 7-14 mm) siklusun 3, 4 veya 5. günlerinde yapılmalıdır. (120,121)

Bunun yanında, premenopozal olgularda endometrial kalınlığın 12 mm eşik değeri olarak alınmasını öneren üç çalışmada(122-124), TVUSG'nin daha yüksek oranda endometrial patolojiyi tespit ettiği, ancak 14 mm olarak kabul eden bir çalışmada endometrial patolojilerin bazılarının atlandığı, eşik değeri 8 mm olarak öneren bir çalışmada ise, yanlış pozitiflik oranını arttırdığı bildirilmiştir.(125,26)

TVUSG, postmenopozal kanamalı hastaların, değerlendirilmesinde dar ve keskin sınırlı endometrium nedeniyle mükemmel bir yöntemdir.(127) Ancak postmenopozal semptomsuz hastalarda tarama yöntemi olarak önerilmemektedir. Yapılan bir çalışmada asemptomatik postmenopozal 850 olguyu içeren TVUSG çalışmasında %93.2 yanlış pozitif bulgu tespit ettiklerini bildirerek bu tür olguların gereksiz yere 2. derece invaziv prosedürlere maruz kalabileceği savunulmuştur. (128) Yine 2001 yılında yapılan başka bir çalışmada bunu desteklemektedir.(129) 1996' da yapılan bir çalışmada; 897 postmenopozal kadına pelvik USG uygulanmış ve hormon replasmanı almayanlarda 5 mm ve daha büyük endometrial kalınlığın anormal kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Postmenapozal dönemde vajinal kanaması (PMK) olanlarda endometrial kanser tanısında endometrial kalınlık ve menopoza bu yana geçen sürenin kombinasyonunun kullanımının daha efektif olacağını ileri süren çalışmalarda vardır.(129-131) İskandinavya'da yapılan multisentrik bir çalışmada 1168 PMK'lı kadında küretajdan önce TVUSG yapmıştır. Bu grup endometrial kalınlık 4 mm yada daha az olduğunda anormal patolojilerin %5,5 olduğunu gösterilmiştir.(132) Postmenapozal kanamalı kadınlarda 3 mm eşik değeri olarak alındığında bunun endometrial patolojiler için %100 spesifiteye sahip olduğu ancak spesifitesinin oldukça düşük (%13) olduğu bildirilmiştir.(133)

Bunun yanısıra endometrium kalınlığının 5 mm'den fazla olan asemptomatik postmenopozal kadınlarda, yüksek oranda patolojik endometrial bulgulara rastladıklarını ve bu hastalarda endometrial örnekleme önerilebileceğini vurgulamışlardır.(134) Postmenopozal olguların TVUSG ile değerlendirildiği, 9 çalışmayı içeren bir meta analizde, 5 mm altında endometrial kalınlığın tespit edildiği hiçbir olguda endometrial kanser bildirilmemiştir.( 135-138) TVUSG

endometrial kanseri, hiperplazi ve poliplerden daha iyi saptar.(sensitivite %96'ya %92).(139)

Sonuç olarak tüm bu bulgular değerlendirildiğinde birçok araştırmacı endometrial kalınlıkları 5 mm'den fazla olan postmenopozal kadınlara ya da endometrial kalınlığa bakılmaksızın anormal uterin kanamalı tüm hastalara endometrial histolojik inceleme önermektedir. Bu eşik değer sadece uterin kanaması olan postmenopozal kadınlara uygulanmalıdır. Asemptomatik kadınlarda rastlantısal olarak saptanan endometrial kalınlığın yorumlanması için kısıtlı veri vardır .(140)

Endometrial biopsi aşağıdaki durumlarda yapılmalıdır;

- Endometrial kalınlık 5 mm'den fazla ise.
- Endometrium diffüz veya fokal artmış ekojenite gösteriyorsa.
- Kadının kanaması devam ediyorsa.
- Endometrium yeterli olarak görüntülenemiyorsa.

Eğer TVUSG ile fokal anormallik veya heterojenite saptanırsa daha sonra anormalliği (örn. polip veya myom) daha iyi tanımlamak ve doğrulamak için endike olduğunda biopsi yapılmadan veya çıkarılmadan önce salin infüzyon sonografi veya histeroskopi ile değerlendirme yapılabilir.(141) Özellikle endometrial kanser için risk faktörleri (obezite, kronik anovulasyon, meme kanseri, ailede endometrial, over, meme veya kolon kanseri öyküsü, diabet varsa endometrial kalınlık 4-5 mm olsa bile persistan kanama kaygı vericidir. Bu kadınlar da daha ileri değerlendirme yapılmalıdır.(141)

Sonografi standartları ve anormal bulgular 2001 yılında tariflenmiş ve değerlendirme standardize edilmiştir .(119)

### **2.7.1 Sonografi standartları:**

- Transvajinal olarak ve 5-10 mHz transducer kullanarak yapılmalı,
- Mesane boş olmalı,

- Endometrium tam olarak görüntülenmeli, sınırları belli olmalı, fibroidler nedeniyle tam olarak değerlendirilemiyorsa yetersiz kabul edilmeli,
- Endometrium fundal, kornual ve servikal parçaları izlenmeli,
- İnceleme hem sagittal hem koronal planda yapılmalı,
- Endometrial kalınlık, hipoekoik iç myometrium hariç tutularak, endometriumun en kalın olarak izlendiği noktadan ve sagittal planda ölçülmeli,
- Çift tabaka kalınlık, endometrial kalınlık olarak kayıt edilmeli, kavitedeki sıvı birikimleri ölçüme dahil edilmemelidir.

### **2.7.2 Anormal endometriuma ait sonografik bulgular:**

- Endometriumun tam olarak görüntülenmemesi,
- Fokal endometrial anomalinin saptanması
- Endometrium sınırlarının belirgin olmaması şeklinde özetlenebilir.

## **2.8 SALİNE İNFUZYON SONOHİSTEROGRAFİ**

Sonohisterografi (SHG); histerosonografi veya saline infüzyon sonohisterografi (SIS) gibi isimlerle anılır. Yüksek frekanslı transduserlerin kullanımına rağmen anormal endometriyal görüntünün nedeni her zaman belirlenememektedir. Yapılan bir çalışmada TVUSG'un submüköz myomları belirlemede histeroskopi ile kıyaslanabileceğini, fakat myom ile polipleri ayırt etmenin güçlüğüne belirtilmiştir. (142) Hiperekojen polipler en iyi proliferatif fazda görülebilmektedir. Fakat sekretuar veya atrofik endometriumlarda ayırt edilemeyebilir. Rölatif olarak hipoekojen olan myomlar sekretuar endometriyumla sınırlandırıldığında daha iyi görüntülenebilirler, fakat akustik gölge oluşturduklarından tüm endometriyumu örtebilirler. Yine LNG-IUS gibi üzerinde hormon içeren rahim içi sistemler oluşturdukları akustik gölge nedeniyle endometriumun net olarak değerlendirilememesine sebep olurlar. Bu gibi durumlarda SIS kullanılması lezyonu tanımlama açısından daha yardımcı olabilir.

SİS, serviskten kaviteye ulaşan plastik bir kanül yardımıyla steril serum fizyolojik ile distansiyon sağlanarak uterin kavitenin TVUSG eşliğinde görüntülenmesidir. Distansiyon ile oluşturulan hipoekoik sıvı içinde endometriuma ait yer kaplayan lezyonlar eş zamanlı TVUSG eşliğinde görüntülenir.



**Resim 5. SİS ile polip görüntüsü**

İlk defa 1981 yılında transabdominal USG ile salin infüzyonu sonrası uterin kavitenin değerlendirilmesi yapılmıştır.(143) 1984’de Richman ve ark. hastalara rijit uterus kanülü ile dekstran 70 vererek transabdominal görüntüleme yaptıklarını açıklamışlardır.(144) 1986’da genel anestezi altında yapılan bir çalışmada steril serum fizyolojik vererek yapılan benzer bir çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. Araştırmacılar 54 uterus patolojisinin 53’ünü doğru şekilde tanımlayabilmiş ve uterus unikornis, septum, polipler ve intrakaviter/submüköz myom gibi patolojileri belirlemişlerdir. Buna göre intrauterin anomalilerin tanısının %98 sensitivite ve %100 spesifisite ile sağlandığı ve posterior kul-de-sakta sıvı toplanmasının en azından bir tubanın açık olduğunu %100 sensitivite ve %91 spesifisite ile saptayabildiklerini belirtmişlerdir.(145)



**Resim 6 SIS ile submüköz myom görüntüsü**

1991'de Güney Afrika'da, serviks 8 Fr. Foley kateter koyarak yapılan SIS'nin konvansiyonel HSG'den daha fazla bilgi verdiğini belirten bir çalışma mevcuttur. (168) Belçika'da 1987'de histeroskopi sırasında dekstran 70 vererek uterusu değerlendirip ultrason ile histeroskopiye karşılaştırmışlardır.(147) 1993 yılında Parsons ve Lense, 39 kadında TVUSG ve 5F numaralı kateter kullanarak, polip, hiperplazi, sineşi, submüköz myom gibi intrakaviter lezyonları, histeroskopi ve histerektomi sonuçları ile karşılaştırmış ve %100 doğru sonuç aldıklarını belirtmişlerdir.(148)

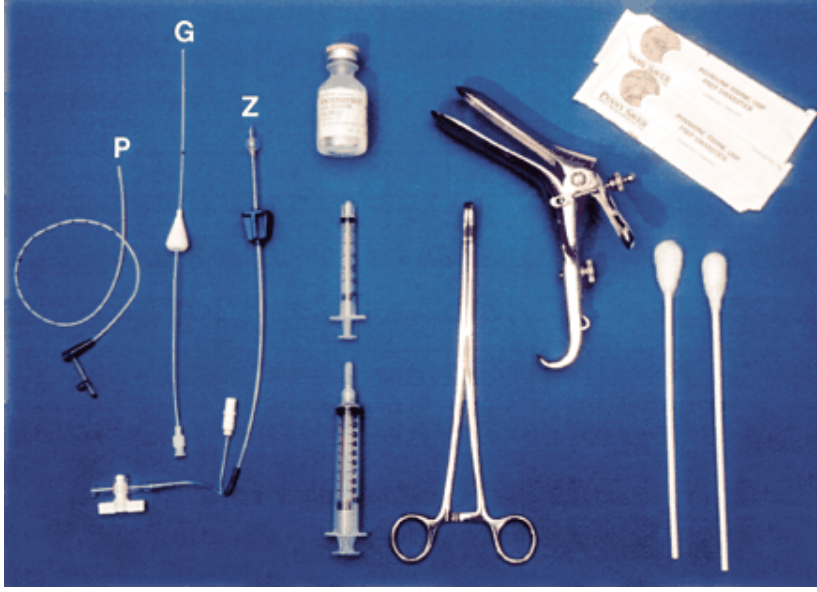
Son yıllarda anormal uterin kanama, tekrarlayan düşükler gibi uterin patolojilerde tanı koydurucu bir metod olarak uterin kavite değerlendirmesinde, TVUSG'nin yerine sonohisterografinin yapılmasını öneren bir çok çalışma yayınlanmıştır.(149-153) Anormal uterin kanamalı 180 hastada %14 olguda sonohisterografide patoloji varken, TVUSG'da uterusun normal değerlendirildiği görülmüştür. (176) Yine bir başka çalışmada uterin kavite düzensizliği saptanan 40 hastanın sonohisterografi ve histeroskopik bulguları arasında tam bir uyum görüldüğünü bildirmektedir. Aynı çalışmada, sonohisterografinin, postmenopozal kanama ile gelen hastalarda, uterin kavitenin değerlendirilmesi açısından, ilk tanı metodu olarak kabul edilebileceğini savunmaktadırlar.(154) Meme kanseri nedeni ile tamoksifen kullanan 138 kadında TVUSG'dan sonra sonohisterografi uygulanmasının uterin kavitedeki değişiklikleri % 71.1 oranında tespit ettiği gösterilmiştir.(155)

Sonohisterografi, aynı zamanda endometriyal patolojilerin tanısında maliyet bakımından diğer yöntemlere göre çok daha ekonomiktir.(12-14) Sonohisterografi; anestezi gerektirmeden ofis koşullarında yapılabilen, yan etkileri olmayan, ağrı için yalnızca spazmolitiklerin yeterli olduğu, radyasyona maruz bırakmayan, duyarlılığı, özgüllüğü ve tanı değeri diğer invazif yöntemler kadar yüksek olan güvenilir bir tanı yöntemidir.

**Tablo 3 ACOG'a göre SİS endikasyon ve kontrendikasyonları şunlardır (156)**

| Endikasyonlar   | Kontrendikasyonlar   |
|---|--|
| <p>1) Postmenopozal kanamanın yönetimi: Fokal lezyonların saptanması durumunda hastalar endometrial biyopsiye yönlendirilmektedir.</p> <p>2) HRT veya tamoksifen kullanan hastalarda tarama amacıyla</p> <p>3) Premenopozal anormal uterin kanama ve infertilite olgularında:<br/>Endometrial polipler, intrauterin yapışıklıklar ve retansiyone plasental odakların tespitinde kullanılmaktadır.</p> <p>4) Konjenital anomaliler ve uterin kavitenin anatomik varyasyonlarının değerlendirilmesinde.</p> <p>5) Transvajinal ultrasonografi ile endometriyumun yetersiz değerlendirildiği olgularda,</p> <p>6) Pre ve postoperatif uterin kavitenin değerlendirilmesinde, özellikle myoma uteri ve polipler nedeniyle uygulanan operasyonlarda.</p> | <p>1) Gebelik ve gebe olma ihtimali olanlar ,</p> <p>2) İzah edilemeyen pelvik hassasiyet veya pelvik enfeksiyon varlığında.</p> |

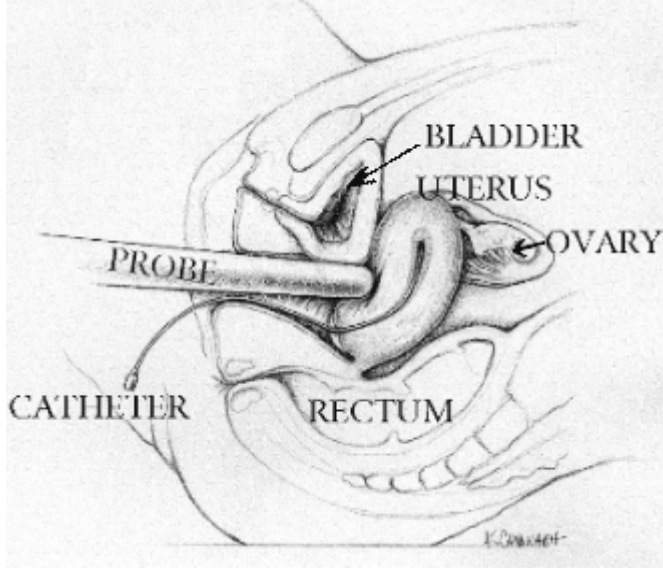
**Gereçler:** Ayaklıkları olan ve baş kısmı ayarlanabilir bir jinekolojik muayene masası, ultrasonografi cihazı, spekulum, serviksi temizlemek için antiseptikli tampon, ring forseps, kateter ve steril serum fizyolojik ve küçük uteruslar için 10 cc'lik büyük uteruslar için 40 cc' lik enjektör gereklidir.



**Resim 6 SIS gereçleri**

Kateterler ince ve en az 25 cm uzunluğunda olmalıdır. 2mm çapındaki örneğin intrauterin inseminasyon kateteri veya 5 fr'lik prematüre bebek besleme kateteri kullanılabilir. Düz kateter verilen sıvının serviksten akmasına izin verdiğinden, aşırı distansiyonu, tubal reflüyü ve krampları azalmaktadır. Serviksi geniş olan veya uterus kavitesi 8 cm'den uzun olan kadınlarda uterin distansiyonunun sağlanması için balon kateter gerekir. 3 ml'lik lateks balonu olan 5.3 fr'lik histerosalpingografi kateteri bu işlem için kullanılabilir.(156)

**Teknik:** Histeroskopide olduğu gibi, endometriyum en iyi postmenstruel dönemde değerlendirilebilir. Hasta dorsal litotomi pozisyonunda muayene edilir. Vajina, kanama ve enfeksiyonu düşündürecek akıntı açısından değerlendirilir. Eğer akıntı ve pelvik ağrı pelvik enfeksiyonu düşündürürse, işlem ertelenmelidir. Vajinal ultrasonografi ile uterus, overler, tubaların morfolojisi ve kul-de-sak'da sıvı varlığı değerlendirilir.(156)



**Resim 7 SIS tekniği**

Serviks antiseptik solüsyon ile temizlenir. Kateter içine, havanın yapabileceği ekojenik enfarktı önlemek için önceden steril serum fizyolojik çekilebilir. Kateter fundusa kadar ilerletilir. Kateter balonlu ise balon hafifçe şişirilir. Kateter forseps ile yerinde tutulurken spekulum çıkarılır ve ardından ultrason probu uterus antevert ise serviksin önüne, retrovert ise serviksin arkasına gelecek şekilde yerleştirilir. Steril serum fizyolojik, 10-40 ml enjektöre çekilerek hazırlanır. Enjektör katetere takılır ve yavaşça infüzyona başlanır. Bu sırada endometriyal asimetri veya olağan dışı bir durumun anlaşılabilmesi için ultrason probu longitudinal ekseninde sağa sola hareket ettirilir. Daha sonra transvers ekseninde serviksten fundusa kadar değerlendirilir. Her iki korn belirlenir ve her iki tubanın interstisyel kısmı anormal bir oluşum açısından izlenir. Bu şekilde, tüm uterus üç boyutlu olarak düşünülerek lezyonların lokalizasyonu saptanır. Sıvının serviksten hızla geri gelmemesi için longitudinal inceleme sırasında internal os üzerine bası yapılabilir ya da balonlu kateter kullanılabilir. Çoğunlukla kavite içine 10-15 ml sıvı verilmesi yeterli olur. (156)

**Komplikasyonları :**

SHG sırasında servikse müdahale edildiğinden nadir olarak vazovagal reaksiyon sonucu bradikardi, senkop, baş ağrısı ve ciddi ağrı gibi sorunlar işlemin takiben idrar yolu enfeksiyonu izlenebilmektedir. (157)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2008 ve Haziran 2009 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi jinekoloji polikliniğine başvuran hastalardan kontrasepsiyon ve menoraji nedeniyle LNG-IUS (Mirena<sup>®</sup>) uygulanan 47 hasta ile çalışma grubu oluşturularak prospektif izleme alındı.

Çalışmaya alınan olgulardaki kriterler, mevcut yada tekrarlayan pelvik enflamatuvar hastalığı, akut karaciğer hastalığı yada karaciğer tümörü olmaması; konjenital uterin anomali, servikal displazi öyküsü olmaması, hipo/hipertiroidi, hiperprolaktinemi olmaması şeklinde düzenlenmiştir.

Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik komitesinden kurul onayı alındı.(Ek 1) Hastalar çalışmaya alınmadan önce, ön görüşme yapıldı, çalışmanın amacı, içeriği ve uygulama şekli ile alternatif tedaviler anlatıldı ve hastalardan onayları alındı. Çalışmamızda kriterlere uyan 47 hasta dahil edilmiş bunlardan kırk tanesi değerlendirilmiştir.

Tedaviye başlamadan önce tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı. Ayrıca hastaların rahim içi araçlarının olup olmadığı, oral kontraseptif kullanımı, düzenli ilaç kullanımı araştırıldı. Daha önceki jinekolojik operasyonlar ve girişimler kayıt edildi. Sistemik ve jinekolojik muayane yapıldıktan sonra pap smear yapıldı. Kan tetkiki olarak tam kan sayımı ve folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon(LH), östrodiol (E2) ve tiroid stimulan hormonlarına (TSH) bakıldı. Menoraji nedeni ile başvuran hastalardan pipelle ile endometrial örnekleme yapıldı. Patolojik bulgu saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastalara uygulanabilecek diğer tedavi seçenekleri anlatıldıktan sonra , sistem hakkında bilgiler verildi. Bir hastanın tedaviye ait öngörülen yan etkileri bilmesi tedaviye uyumunu arttıracığından oluşabilecek tüm yan etkiler hakkında bilgi verildi. En sık olarak lekelenme tarzında olmak üzere kanama paterninde değişiklikler olabileceği özellikle belirtildi.

Çalışmamıza alınan tüm hastalara menstrual siklusun 6. yada 7. günlerinde GE Logiq 500 Pro,GE Medical Systems (ABD) marka ultrason cihazı ve E8C vaginal probu (frekans bant aralığı 4-11 MHz) kullanılarak transvajinal ultrasonografi uygulandı. Ölçümler çalışma süresince tek kişi tarafından yapıldı. Vajinal proba lubrikan jel sürülerek kondom takıldı ve dışına steril jel sürüldü.

Vajinal prob vajen içinde yavaşça ilerletilerek serviks, servikal kanal, myometriyum ve overler sagital ve koronal kesitlerde incelendi. Endometriyum morfolojik paterni, endometriyal bileşkenin intaktlığı gözden geçirildikten sonra longitudinal planda dıştan dışa endometrial tabaka kalınlığı fundusa yaklaşık 4-5 mm uzaklıkta en kalın yerinden ölçüldü ve bulgular kaydedildi. Hastalara menstrual siklusun 5-7. gününde LNG-IUS uygulandı. Menstruasyon gören hastalara SİS yapılmadı. sistemin uygulandığı hastaların endometrial tabaka kalınlıklarını değerlendirmek amacıyla çift kontrollü çalışma planladık. Tedavinin başlangıcından itibaren altıncı ayda endometrium TVUSG ile göreceli olarak değerlendirdik. TVUSG'ı takiben SİS uygulayarak LNG-IUS yerleştirilen hastalarda *hem daha önce yapılmamış bir çalışmayla endometrial tabaka kalınlığının eşzamanlı olarak SİS ve TVUSG ile,iki ayrı metotla, ölçümlerini elde etmeyi hem de endometrial kavitenin SİS ile değerlendirilmesini planladık.*

Altıncı ayın sonunda hastaya yine aynı şartlarda transvajinal ultrasonografi yapıldı. Mirena® 'nın TVUSG'de oluşturduğu akustik gölgelenme nedeni ile endometrial tabaka kalınlığı göreceli olarak ölçüldü. Bu işlemi takiben SİS işlemi yapıldı. Olgu dorsolitotomi pozisyonundayken, vajene spekulum yerleştirildi. Serviks görünür hale getirildikten sonra, antiseptik solüsyon (Povidon iyot) ile silinerek temizlendi. Serviks gerektiğinde tenakulum ile sabitlenerek 8 French bebek aspirasyon sondası servikal kanal aracılığıyla uterus kavitesine yerleştirildi. Sondanın forseps ile sabitlenmesini takiben, tenakulum ve spekulum çıkartıldı ve vajene transvajinal ultrason probu yerleştirildi. Sondanın ucuna takılan 50 cc'lik enjektör ile serum fizyolojik kavite içine yavaşça yeterli distansiyon sağlanana kadar (min 15 cc max 30 cc) verildi. Endometrial tabaka kalınlığı her iki endometrium yaprağı ayrı ayrı ölçüldükten sonra ölçümlerin toplamı alınarak kaydedildi. Aynı zamanda kavite içi değerlendirilerek patolojik lezyonlar değerlendirildi.

Menoraji tedavisi ve kontrasepsiyon için Mirena® uygulanan hastalar ile iki çalışma grubu oluşturuldu. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences, Inc. Chicago, Illinois, A.B.D.) program kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. İki grup arasındaki değişkenlerin karşılaştırılması için tekrarlayan ölçümlerde Mann Whitney U test ve

Student t test ve Paired Sample T test kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi jinekoloji polikliniğine başvuran hastalardan kontrasepsiyon ve menoraji tedavisi için LNG-IUS uygulanan 47 hasta prospektif izleme alındı. Hastalardan 2 tanesinin rahim içi aracı 3. ve 6. haftalarda spontan olarak yerinden çıktı. Oral gestagen ile tedavilerine devam edildi. Bir hastanın düzensiz ve aşırı miktardaki vajinal kanamasının devam etmesi üzerine hasta kendi isteği ile bu tedaviden vazgeçti ve histerektomi oldu. Patoloji sonucu adenomiyozis ve 1,5 cm lik endometrial polip olarak saptandı. İki hasta takiplerine gelmemesi üzerine çalışmadan çıkartıldı. İki hastanın takibinde 6. ayın sonunda yapılan SİS sonucunda endometrial polip saptanarak operatif histereskopi yapıldı. Çalışma kriterlerine uyan kırk hasta çalışmaya dahil edildi.

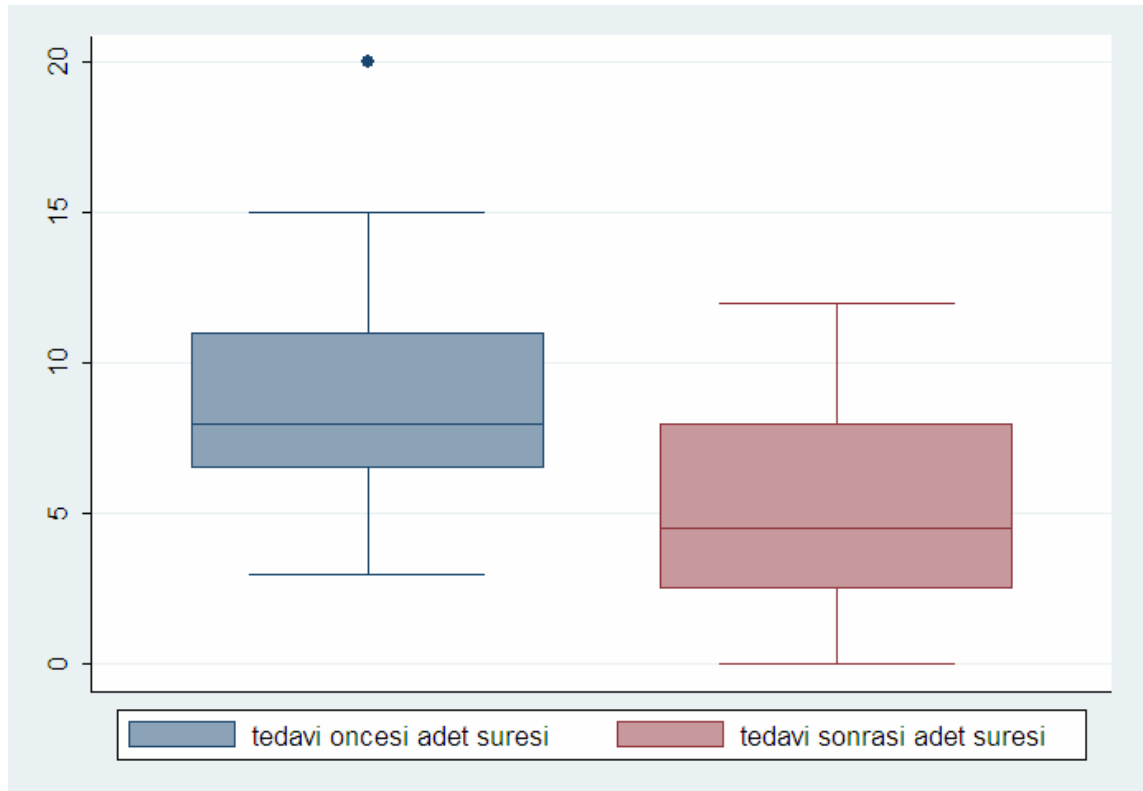
Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları  $39,58 \pm 6,39$  (min:24 max:49) idi. Gravida ve parite ortalamaları sırası ile  $3,25 \pm 1,85$  ve  $2,3 \pm 0,88$  idi. Hastaların hemoglobin ortalaması  $10,89 \pm 1,79$  g/dl idi. Hormon profillerine bakıldığında FSH:  $11,03 \pm 6,79$  mIU/ml ; LH:  $7,69 \pm 6,28$  mIU/ml ; E2:  $74,7 \pm 10,9$  pg/ml ; TSH:  $2,02 \pm 0,91$  mIU/ml bulundu.(tablo 4)

Çalışmaya alınan hastaların hepsinde adet süresinde azalma meydana gelmiş olup ortalama adet süresi tedavi öncesinde  $8,80 \pm 3,47$  gün iken tedavi sonrasında  $5,1 \pm 3,45$  güne gerilemiştir. İki hastada (%5) amenore gelişmiştir.

**Tablo 4 Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri**

| N=40                                    | Minimum | Maksimum | Ortalama | Std deviasyon |
|---|---------|----------|----------|---------------|
| <b>Yaş</b>                              | 24      | 49       | 39,58    | 6,39          |
| <b>Gravida</b>                          | 0       | 9        | 3,25     | 1,85          |
| <b>Parite</b>                           | 0       | 5        | 2,30     | 0,88          |
| <b>Hemoglobin (g/dl)</b>                | 7,1     | 14,4     | 10,89    | 1,79          |
| <b>FSH (mIU/ml)</b>                     | 4,15    | 30,37    | 11,03    | 6,79          |
| <b>LH (mIU/ml)</b>                      | 1,86    | 26,9     | 7,69     | 6,28          |
| <b>E2 (pg/ml)</b>                       | 28      | 224      | 74,7     | 10,9          |
| <b>TSH (mIU/ml)</b>                     | 0,3     | 3,7      | 2,02     | 0,91          |
| <b>Tedavi öncesi adet süresi (gün)</b>  | 3       | 20       | 8,80     | 3,47          |
| <b>Tedavi sonrası adet süresi (gün)</b> | 0       | 12       | 5,10     | 3,45          |

**Grafik 1 Tedavi öncesi adet süresi (gün) ile tedavi sonrası adet süresi (gün) ortalamaları**



LNG-IUS uygulanmasından önce adet 7. gününde ölçülen endometrial kalınlık değerlerinin ortalaması  $7,70 \pm 1,54$  mm (min: 4,6mm, max:14 mm) olarak hesaplandı. Tedaviden 6 ay sonra yapılan TVUSG ölçümlerinin ortalaması  $5,84 \pm 1,63$  mm (min:3,4; max: 14,4) iken takibinde yapılan SİS ölçümlerinin ortalaması  $4,65 \pm 1,56$  mm (min:2,3; max:12,4) olarak hesaplandı. (Tablo 5)

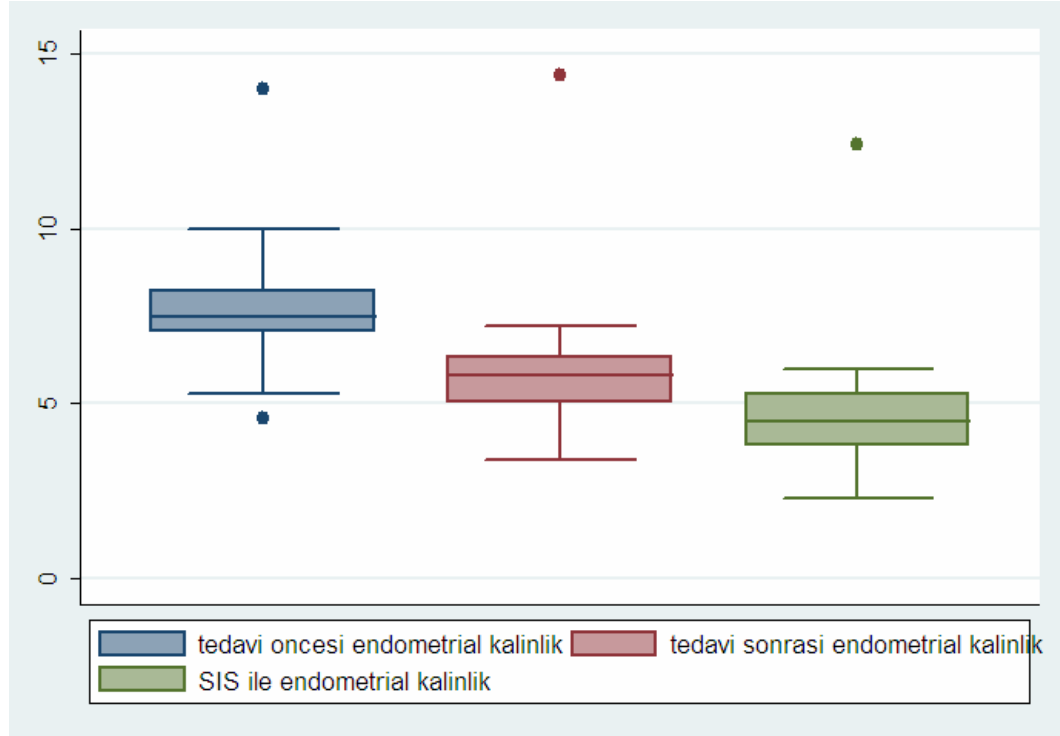
**Tablo 5 Endometrial kalınlığın Mirena ile tedavi öncesi ve sonrasındaki ortalama değerleri**

| Endometrial kalınlık             | Min | Max  | Ort  | Std dev             |
|----------------------------------|-----|------|------|---------------------|
| Tedavi öncesi TVUSG değeri (mm)  | 4,6 | 14,0 | 7,7  | 1,54 <sup>a</sup>   |
| Tedavi sonrası TVUSG değeri (mm) | 3,4 | 14,4 | 5,84 | 1,63 <sup>a,b</sup> |
| Tedavi sonrası SİS değeri (mm)   | 2,3 | 12,4 | 4,65 | 1,56 <sup>a,b</sup> |

(\* Mann-Whitney *U* test, Bonferroni düzeltmesi  $p < 0.0083$  ( $0.05/3 = 0.0167$ )

<sup>a</sup>  $p = 0.0001$  <sup>b</sup>  $p = 0.003$ )

**Grafik 2 Tedavi öncesi ve sonrası endometrial tabaka kalınlıkları ortalamaları**



## Gruplar

Çalışmamızdaki hastalar, LNG-IUS takılma endikasyonlarına göre iki gruba ayrıldı. Kontrasepsiyon grubunun yaş ortalaması  $37,25 \pm 6,22$  iken menoraji grubunun yaş ortalaması  $40,57 \pm 6,30$  idi. Kontrasepsiyon grubunun gravida ortalaması  $3,17 \pm 1,89$ ; parite ortalaması  $2,08 \pm 0,66$  olarak hesaplanmıştır. Menoraji grubunun gravida ortalaması  $3,29 \pm 1,86$  bulunmuş; parite ortalaması  $2,3 \pm 0,9$  olarak hesaplanmıştır. Bu iki grup karşılaştırıldığında yaş, gravida ve parite ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. (Student T teste göre sırasıyla p değerleri  $p= 0,13$ ;  $p= 0,85$  ve  $p= 0,88$ ) (Tablo 6)

Menoraji grubunun Hgb ortalaması  $10,33 \pm 1,83$  g/dl iken kontrasepsiyon grubunun Hgb ortalaması  $12,17 \pm 0,77$  g/dl bulundu. İki grup karşılaştırıldığında menoraji grubunun Hgb ortalaması kontrasepsiyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. (Student T teste göre sırasıyla  $p = 0,00$ ). Tam tersi şekilde menoraji grubunun FSH ortalaması  $13,16 (\pm 7,08)$  mIU/ml olup; kontrasepsiyon grubunun ortalamasına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. (Student T teste göre sırasıyla p değerleri  $p = 0,00$ ).

**Tablo 6 Menoraji ve kontrasepsiyon gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması**

|                                  | Menoraji             | Kontrasepsiyon       | P değeri <sup>a</sup> |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Yaş                              | 40,5 ( $\pm 6,3$ )   | 37,2 ( $\pm 6,2$ )   | 0,13                  |
| Gravida                          | 3,29 ( $\pm 1,8$ )   | 3,1 ( $\pm 1,8$ )    | 0,85                  |
| Parite                           | 2,3 ( $\pm 0,9$ )    | 2,08 ( $\pm 0,66$ )  | 0,88                  |
| Hemoglobin (g/dl)                | 10,33 ( $\pm 1,83$ ) | 12,17 ( $\pm 0,77$ ) | <b>0,00</b>           |
| FSH (mIU/ml)                     | 13,16 ( $\pm 7,08$ ) | 6,04 ( $\pm 1,26$ )  | <b>0,01</b>           |
| LH (mIU/ml)                      | 8,91 ( $\pm 6,85$ )  | 4,84 ( $\pm 3,45$ )  | 0,42                  |
| E2 (pg/ml)                       | 79,81 ( $\pm 49,4$ ) | 62,85 ( $\pm 28,2$ ) | 0,18                  |
| TSH (mIU/ml)                     | 1,94 ( $\pm 0,92$ )  | 2,19 ( $\pm 0,90$ )  | 0,17                  |
| Tedavi öncesi adet süresi (gün)  | 9,61 ( $\pm 3,4$ )   | 6,9 ( $\pm 2,7$ )    | <b>0,02</b>           |
| Tedavi sonrası adet süresi (gün) | 5,8 ( $\pm 3,7$ )    | 3,3 ( $\pm 1,4$ )    | <b>0,03</b>           |

(<sup>a</sup>Student T Test  $p < 0,05$ )

TSH / LH ve E2 hormonlarının menoraji grubundaki ortalamaları sırasıyla [1,94 ( $\pm$  0,92) mIU/ml / 8,91 ( $\pm$ 6,85) mIU/ml / 79,81 ( $\pm$ 49,46) pg/ml ]; kontrasepsiyon grubundaki ortalamaları sırasıyla [2,19 ( $\pm$ 0,90) mIU/ml / 4,84 ( $\pm$  3,95) mIU/ml / 62,85 ( $\pm$ 28,2) pg/ml ] bulundu. Bu sonuçlarla iki grup arasında farklılık görülmedi. (Student T teste göre sırasıyla p değerleri p = 0,42 ; p= 0,18 ve p=0,17 ).

Kontrasepsiyon grubu için tedavi öncesi adet süresi ortalaması 6,92  $\pm$  2,71 günden ortalama 3,33  $\pm$  1,49 güne düşmüş, bir hastada amenore oluşmuştur. Menoraji grubunda ise adet süresi tedavi öncesinde ortalama 9,61  $\pm$  3,48 günden tedavi sonrasında 5,86  $\pm$  3,78 güne gerilemiştir. Menoraji grubundan bir hastada amenore meydana gelmiştir. (Tablo 6)

İki grup karşılaştırıldığında tedavi öncesi adet süresi ortalamaları ve tedavi sonrası adet süresi ortalamaları menoraji grubunda kontrasepsiyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ( Student T test sırasıyla pdeğerleri p=0,02 ve p=0,03). Ancak adet sürelerindeki değişim iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi.(Student T teste göre p=0,87) (Tablo 7)

**Tablo 7 Tedavi öncesi ve tedavi sonrası adet süreleri farkının gruplara göre karşılaştırılması**

|                                  | Menoraji        | Kontrasepsiyon  | P <sup>a</sup> |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| <b>TÖ - TS adet süresi (gün)</b> | 3,75 $\pm$ 2,66 | 3,58 $\pm$ 3,05 | 0,87           |

(Student T test p<0,05)

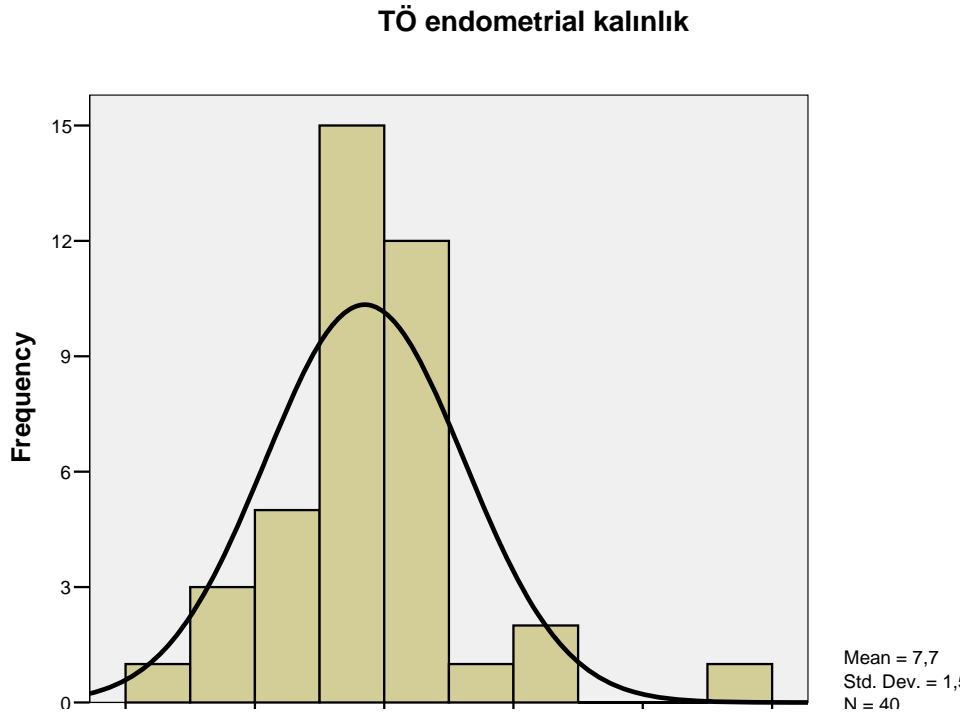
Menoraji grubunda Mirena ile tedavi öncesinde endometrial kalınlık ortalaması 7,88 ( $\pm$ 1,73) mm iken tedavi sonrasında TVUSG ile 5,87 ( $\pm$  1,91)mm ve SİS ile 4,72 ( $\pm$  1,80) mm bulunmuştur. Kontrasepsiyon grubunda ise Mirena ile tedavi öncesinde endometrial tabaka kalınlığının ortalaması 7,28 ( $\pm$  0,87)mm iken tedavi sonrasında TVUSG ile 5,80 ( $\pm$ 0,62) mm ve SİS ile 4,50 ( $\pm$ 0,75) mm bulunmuştur.(Tablo 8)

**Tablo 8 Menoraji ve kontrasepsiyon gruplarının Mirena ile tedavi öncesinde ve sonrasındaki endometrial tabaka kalınlık ortalamaları**

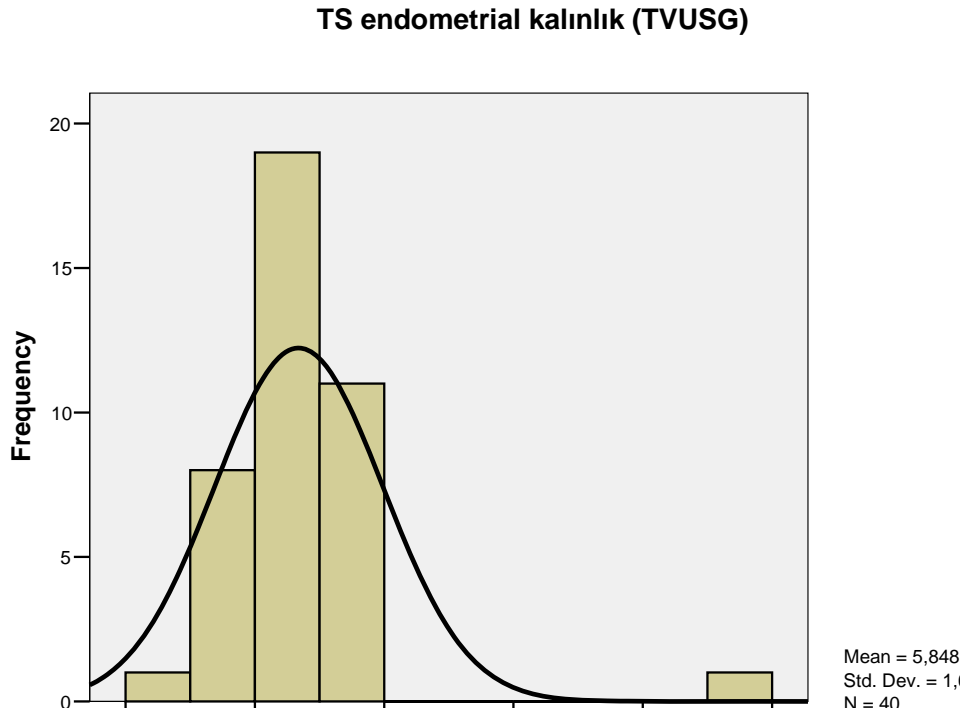
| Endometrial kalınlık            | Menoraji      | Kontrasepsiyon | P değeri <sup>a</sup> |
|---------------------------------|---------------|----------------|-----------------------|
| Tedavi öncesi TVUSG değeri (mm) | 7,88 (±1,73)  | 7,28 (± 0,87)  | 0,158                 |
| Tedavi sonrası TVUSG değeri(mm) | 5,87 (± 1,91) | 5,80 (±0,62)   | 0,868                 |
| Tedavi sonrası SİS değeri (mm)  | 4,72 (± 1,80) | 4,50 (±0,75)   | 0,588                 |

Bizim yaptığımız bu çalışmada hastaların Mirena tedavisinden önce TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlıklarının ve tedavi sonrasındaki 6. ayda TVUSG ve SİS ile ölçülen endometrial kalınlıklarının dağılımı homojendir.(Grafik 3-4-5)

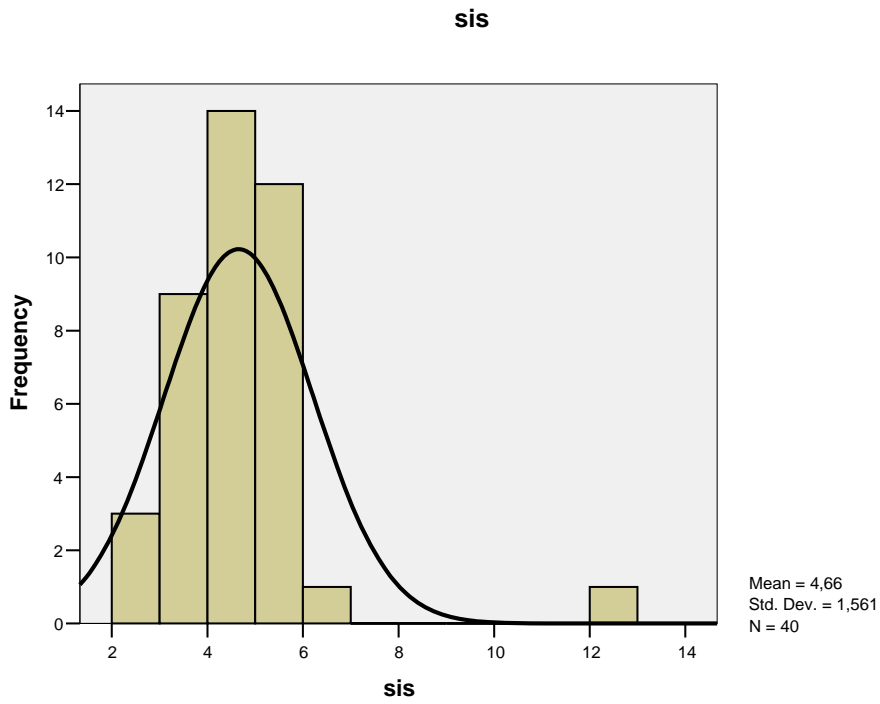
**Grafik 3 Tedavi öncesinde TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık dağılımı**



**Grafik 4 Tedavi sonrasında TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık dağılımı**



**Grafik 5 Tedavi sonrasında SİS ile yapılan endometrial kalınlık dağılımı**



Çalışmaya alınan hastalarda menoraği ve kontrasepsiyon gruplarının her ikisinde de tedavi sonrasında TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık tedavi öncesinde TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlığa göre düşmektedir. Menoraği grubunda tedavi sonrasında ölçülen endometrial kalınlık ortalaması ( $5,8 \pm 1,9$  mm) tedavi öncesi endometrial kalınlığın ortalamasına ( $7,88 \pm 1,7$  mm) göre anlamlı olarak düşüktür.(Paired Samples T test  $p=0,000$ ).(Tablo 9) Aynı şekilde kontrasepsiyon grubunda da tedavi sonrası endometrial kalınlık ortalaması ( $5,8 \pm 0,62$  mm) tedavi öncesi endometrial kalınlık ortalamasına ( $7,28 \pm 0,87$  mm) göre anlamlı olarak azalmaktadır. ( Paired Samples T test  $p=0,03$ )(Tablo 9)

Tedavi sonrasında SİS ve TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık ortalamaları her iki grupta da anlamlı olarak düşük bulundu. Menoraği grubunda tedavi sonrasında SİS ile ölçülen endometrial kalınlık ortalaması ( $4,72 \pm 1,7$  mm ) tedavi sonrasında TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık ortalamasına ( $5,8 \pm 1,9$  mm) göre; kontrasepsiyon grubunda tedavi sonrasında SİS ile ölçülen endometrial kalınlık ortalaması ( $4,5 \pm 0,75$  mm) tedavi sonrası TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık ortalamasına ( $5,8 \pm 0,62$  mm) göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.( Paired Samples T test sırasıyla  $p=0,000$  ve  $p=0,008$ )

Menoraği grubunda tedavi sonrasında SİS ile ölçülen endometrial kalınlık ortalaması ( $4,72 \pm 1,7$  mm ) tedavi öncesine göre ( $7,88 \pm 1,7$  mm) anlamlı olarak azalırken ; kontrasepsiyon grubunda tedavi sonrasında SİS ile ölçülen endometrial kalınlık ortalaması ( $4,5 \pm 0,75$  mm) tedavi öncesine göre ( $7,28 \pm 0,87$  mm)azalma göstermektedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Paired Samples T teste göre menoraği ve kontrasepsiyon grubunda sırasıyla p değerleri  $p= 0,003$  ve  $p=0,640$ )(**Tablo 9**)

**Tablo 9 Menoraji ve kontrasepsiyon gruplarında tedavi sonrasında (TS) TVUSG ve SİS ile ölçülen endometrial tabaka kalınlık ortalamalarının tedavi öncesine (TÖ) göre ve değişimi**

|                                 | Menoraji (n=28) | <sup>a</sup> p | Kontrasepsiyon (n=12) | <sup>a</sup> p |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------|----------------|
| TÖ endometrial kalınlık         | 7,88 (±1,7)     | 0,000          | 7,28 (±0,87)          | 0,03           |
| TS endometrial kalınlık (TVUSG) | 5,8 (±1,9)      |                | 5,8 (±0,62)           |                |
| TÖ endometrial kalınlık         | 7,88 (±1,7)     | 0,000          | 7,28 (±0,87)          | 0,64           |
| TS endometrial kalınlık (SİS)   | 4,72 (±1,8)     |                | 4,5 (±0,75)           |                |
| TS endometrial kalınlık (TVUSG) | 5,8 (±1,9)      | 0,000          | 5,8 (±0,62)           | 0,008          |
| TS endometrial kalınlık (SİS)   | 4,72 (±1,8)     |                | 4,5 (±0,75)           |                |

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Rahimiçi sistem kontraseptif etkinliğinin yanı sıra lokal etkisi ile menoraji ve premenapozal dönemde hormon replasman tedavisine ek olarak kullanılabilir. Levonorgestrel endometrium üzerinde östrojen reseptörlerini azaltarak ve östrojene bağlı oluşan gen transkripsiyonlarını inhibe ederek etki eder. Östrodiol karşı desensitize olan endometriumda baskılanma ve antiproliferatif etki görülür. (65-67)

Beklenen yaşam süresinde artış, çalışan kadının yaşam şartları nedeniyle emzirme süresinin kısılması, erken menarş, fertilité üzerinde bireyin kendi kontrolü ve bunun yanı sıra menarş yaşının düşmesi sonucunda geçmiş dönemlere göre kadın hayatında görülen siklus sayısı artmıştır. Sonuç olarak menstrual bozuklukların prevalansı artmıştır.(100-103) Menoraji prevalansıda yaşla birlikte giderek artar ve perimenapozal dönemde pik yapar.(8) Bizim çalışmamızda da menoraji hastalarının FSH düzeyleri kontrasepsiyon grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek tespit edildi.(13,1/6,0) (p=0,01)

Menoraji kadınlarda demir eksikliği anemisinin en sık nedenlerinden birisidir. (7) Bizim çalışmamızda menoraji grubunun hemoglobin ortalaması kontrasepsiyon grubuna göre anlamlı ölçüde düşük idi. [ 10,3(± 1,83) gr/dL / 12,1(±0,77)gr/dL] LNG-IUS menoraji tedavisinde daha uzun etkili olup kan kaybını %87 ile 97 oranında azaltmaktadır (8). Scholten ve ark. LNG-IUS 'in menstrüel kan kaybını % 75 azalttığını objektif olarak göstermişlerdir (158). Milsom ve ark.(159) . LNG-IUS, traneksamik asit (antifibrinolitik) ve flurbiprofen ( NSAİD )' in menoraji üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Mirena<sup>®</sup> nın diğer iki oral formun tedavisine kıyasla, kan kaybını anlamlı ve etkin bir şekilde azalttığını ve Mirena<sup>®</sup> sayesinde menstrüel kan kaybının normale düştüğünü saptamışlardır (< 80 ml). Yapılan bir çalışmada noretisteron ile LNG-IUS karşılaştırılmış; LNG-IUS menstrual kan akımını %94 azaltırken noretisteron grubu yaklaşık %87 oranında azalttığı bulunmuştur. Andersson ve Rybo Mirena<sup>®</sup> kullanımından iki siklus öncesi 80 ml üzerinde menstrüel kanaması olan 20 kadına Mirena<sup>®</sup> uygulanması sonucu 12 ay sonra

ortalama menstrüel kan kaybının 176 ml'den 5ml'ye düştüğünü ve ayrıca serum ferritin ve kan hemoglobininde yükselme kaydedildiğini bildirmişlerdir (160).

Cochrane yayınlarında LNG-IUS ile menstrual kanama miktarının önemli derecede azaldığını ve menoraji tedavisinde tedavinin hem birinci hem de beşinci yılında histerektomiye oranla maliyetinin daha uygun olduğu belirtilmiştir(106). Bu nedenle menoraji tedavisinde medikal ve cerrahi tedavilere alternatif olarak LNG-IUS tatmin edici, efektif ve ekonomik bir tedavi şeklidir. Crosigani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometrial ablasyon ve LNG-IUS karşılaştırılmış; kanama miktarında azalmayı LNG-IUS grubunda % 85, histereskopik rezeksiyon grubunda ise % 94 bulmuşlardır. Ancak histereskopik ablasyon pahalı bir ekipman ve deneyimli personel gerektirmektedir (161). Yine randomize bir araştırmada menoraji tedavisinde LNG-IUS kullanımı ve transservikal endometriyal rezeksiyon karşılaştırılmıştır .Sonuçta ikiside kanamayı dramatik olarak azaltmıştır. Ancak LNG-IUS fertilité açısından geri dönüşlüdür ve operatif tehlikelerin olmaması bakımından avantajlıdır. LNG-IUS ile menoraji tedavisine histerektomi ve total endometriyum ablasyonu gereksinimini azaltan yeni ve etkin bir seçenek gözüyle bakılabilir . (162)

Tang ve Lo, menorajinin tedavisinde LNG-IUS'nın etkin olduğunu bildirmişlerdir.1, 3 ve 6' ncı tedavi aylarından sonra, tedavi öncesi sikluslarla karşılaştırıldığında, menstrüel kan kaybının sırasıyla % 54, % 87 ve % 95 oranlarında azaldığını, hemoglobin düzeylerinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Toplam kanamalı gün sayısı 6 'ncı aydan sonra ortalama 6 gün azaldığını ve menstrüel siklusun 9. ayda ortalama 12 gün uzadığını bildirdiler (163).

Çalışma kriterlerimize uyan kırkyedi hastanın sadece bir tanesinde kanama miktarında azalma olmadı. Çalışmaya alınamayan hastalar da dahil olmak üzere diğer hastaların hepsi kanama miktarında tedavi öncesine göre azalma olduğunu ifade ettiler. Biz bu çalışmamızda kanama miktarındaki azalmayı hastaların subjektif yorumlarına göre değerlendirdiğimiz için tedavi öncesi ve sonrası adet sürelerini karşılaştırmayı daha uygun bulduk. Değerlendirmeye aldığımız kırk hastada Mirena® uygulandıktan sonraki adet süreleri tedavi öncesindeki adet sürelerine göre anlamlı olarak azaldı. Menoraji grubunda tedavi öncesinde ortalama 9,6 gün olan adet süresi

5,8 güne, kontrasepsiyon grubunda ortalama 6,9 gün olan adet süresi 3,3 güne düştü. Her iki gruptan birer hasta olmak üzere iki hastada amenore gelişti. Hem menoraji grubunda hemde kontrasepsiyon grubunda adet sürelerindeki azalma oranları arasında anlamlı farklılık saptamadığımızdan adet süresindeki azalmanın LNG-IUS'in endometrium üzerine olan lokal etkisinin endikasyondan bağımsız olduğunu öngörmekteyiz.

LNG-IUS yan etkileri içinde kanama paterni değişiklikleri ilk 6 ay kullanımda en sık görülen yan etkilerden birisidir. Yapılan çalışmalarda kanama paterni değişikliği %10 hastada görülen en sık yan etki olarak bildirilmiştir. LNG-IUS ilk 3-6 ayda %45,6 oranında lekelenme şeklinde kanama yaparken, 6.aydan sonra %20-35 hastada amenore bildirilmiştir.(9,113) 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-β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesini artırır, bu da kanamaları artırabilir.(9,113)

Çalışmamızda iki hastada (%5) amenore gelişti. Menoraji nedeniyle LNG-IUS uygulanan bir hastamız lekelenme dışında yoğun kanamalarının devam etmesi ile başvurarak tedaviden vazgeçtiğini ve Mirena<sup>®</sup>'yı çıkarttırarak cerrahi seçeneğini kullanmak istediğini belirtti. Histerektomize olan hastanın patoloji sonucu adenomyozis ve endometrial poliple uyumlu geldi. Yine menoraji şikayeti olan iki hasta 6. ay kontrollerinde lekelenmeden daha çok miktarda kanamalarının olduğunu belirtti. *Yapılan SİS sonucunda endometrial polip saptandı.* Hastalara histeroskopik polip eksizyonu yapıldı ve patolojik sonuçları her iki hastada da endometrial polip ile uyumlu geldi. Çalışmamızın sonucunda kanama paternindeki değişikliklerin olabileceği bilinsede beklenenden daha fazla yada daha uzun süre kanama olması halinde altta yatan olası endometrial patolojilerin atlanmaması ve SİS ile kavite değerlendirilmesinin önemli olduğu görülmektedir.

Pre- ve postmenapozal vajinal kanamalı hastaların değerlendirilmesinde transvajinal USG'nin ilk basamak olarak uygulanması hastalara yapılacak gereksiz invaziv girişimleri azaltacaktır. Dijkhuizen ve arkadaşlarının, 1996 yılında yapmış oldukları çalışmada, premenopozal hastalar için cut-off değeri 5mm, postmenopozal hastalar için 3 mm alınmıştır. TVUSG' nin endometrial patolojileri, özellikle de fokal anormallikleri değerlendirmede, tanı değerinin düşük olduğunu ancak ilk basamak tanı metodu olarak kullanımının invaziv prosedürlere olan gereksinimi azaltacağı bildirilmiştir (164). William ve arkadaşlarının (165) yaptığı bir çalışmada TVUSG 'nin intrakaviter patolojileri saptamadaki sensitivitesi %67 spesifitesi %93 iken Vries ve arkadaşlarının (166) çalışmasında bu oranlar sırasıyla %60 ve %93 bulunmuştur.(165,166)

Anormal uterin kanama etyolojisinin tespitinde saline infüzyon sonohisterografi (SİS), diğer bir tanı modalitesidir. SİS' nin fokal intrauterin patolojileri belirlemede, TVUSG'na belirgin derecede üstünlüğü vardır. İntrakaviter salin infüze edilip, TVUSG kullanılarak endometrial yüzeylerin daha ayrıntılı görüntülenmesi temeline dayanan SİS' nin tanısal değeri, histeroskopiye (H/S) yakındır. Ayrıca, diğer pelvik organların da aynı seansta görüntülenebilmesi, SİS'nin ek bir avantajıdır. Yapılan 19 çalışmanın değerlendirildiği bir yayında TVUSG ,SİS ve diagnostik H/S nin intrauterin patolojilere tanı koymada orta derecede doğruluk taşıdıkları ancak özellikle submüköz fibroidlerde SİS ve H/S nin TVUSG e oldukça üstün olduğu gösterilmiştir.(167) Başka bir çalışmada SİS uygulanması TVUSG'nin sensitivitesini %67'den %87' ye, spesifitesini ise % 89'dan %91'e, pozitif prediktif değerini %88'den %92'ye, negative prediktif değerini %71'den %86'ya yükselttiği belirtilmiştir. (168). Anormal uterin kanaması olan hastalarda SİS in TVUSG e göre daha kesin sonuçlar verdiğini vurgulayan başka bir çalışmada tüm endometrial patolojiler için TVUSG sensitivitesi %83 spesifitesi %70,6 olup SİS için bu değerler sırasıyla %97,7 ve %82,4 'e yükselmiştir.(169,170) Özellikle premenapozal kadınlardaki intrakaviter lezyonlarda SİS in üstünlüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlığın 5 mm'in

üstünde olduğu yada TVUSG ile endometriumun net değerlendirilemediği ve şüpheli lezyon olduğu düşünülen hastalarda SİS uygulanması H/S gibi invaziv girişimlerin oranlarını düşürdüğü belirtilmiştir.(164,166)

Yapılan bir çalışmada levonorgestrelli intrauterin sistemler kullananlarda endometrial kalınlığın, luteal fazda ilk 3 ayda 11 mm'den 4,5 mm'ye düştüğü belirtilmiştir.(36) 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.(33,34) Kullanım uzadıkça morfolojik değişiklikler endometriumda daha düzenli dağılım gösterir. İlk aylardaki bu düzensiz yapılanma lekelenmelerin ilk aylarda sık görülmesinin de nedenidir. Sonuçta tüm endometriumda incelme olur.

Bizim çalışmamızda da tedavinin 6. Ayında endometrial tabakanın kalınlığı hem TVUSG ile hemde SİS ile yapılan ölçümlerde anlamlı azalma gösterdi. Ayrıca yaptığımız SİS ile tüm endometrial ve endoservikal kanal gözlenerek herhangi bir patoloji olup olmadığı da değerlendirilmiş oldu. Endometrial polip saptanan hastalara operatif histereskopi uygulandı.

Menoraji ve kontrasepsiyon gruplarındaki tedavi sonrasında elde edilen TVUSG ve SİS ile yapılan ölçümler tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşük idi.

Her iki grupta yapılan SİS ile bulunan endometrial kalınlık ortalamaları tedavi öncesine göre azalma gösterse de; menoraji grubunun aksine kontrasepsiyon grubunda bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni kontrasepsiyon grubundaki hasta sayısının az olması olabileceği gibi; başlangıçta kanama şikayeti olmayan, Mirena® yı kontrasepsiyon amacıyla kullanan ve endometrial patoloji düşünülmeyen hastalara SİS yapılmasına gerek olmamasıda olabilir.

Rahim içi araçların uygulanması çoğu zaman hastanın adetinin son günlerinde jinekolojik muayene sonrasında kontraendikasyon yoksa direk olarak tatbik edilmek suretiyle olur. Çalışmamızda levonorgestrelli rahim içi sistem

kullanan ve şikayeti olmayan hastalarda TVUSG'ın hasta takibinde kullanılabilirliğini ; özellikle kanama şikayeti devam eden yada kanaması beklenenden fazla miktarda olan ve/ veya uzun süren vakalarda SİS uygulanmasının endometrial patolojileri ekarte etmek için yararlı olduğunu göstermiş olduk. Böylece endometrial patoloji varlığında hastanın zaman kaybetmeden cerrahi tedaviye yönlendirilmesi ve endometriumunda patoloji olmayan hastalarda da tedavinin kesintiye uğramaması sağlanmış oldu.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada Mirena®'nın endometrial tabakada bilinen etkilerini göstermenin yanında; devam eden kanama bozukluklarında SİS uygulamasının LNG-IUS kavite içinde iken endometriyal patolojinin ortaya konmasında yararlı olduğunu görmekteyiz. Bu bulguların çok sayıda katılımcıyı içeren geniş çaplı çalışmalarla doğrulanması gereksede SİS ile endometrial patolojilerinin ayırıcı tanısı konarak lezyon olmayan hastalarda LNG-IUS tedavisine devam edilmesi, gereksiz invaziv işlemlerden ve maliyeti yüksek bir sistemin gereksiz sonlandırılmasından kaçınılmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Nilsson CG, Johansson EDB, Jackanicz TM, Luukkainen T. Biodegradable polyactate as a steroid-releasing polymer: intrauterine administration of d-norgestrel. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 122: 90 –5.
2. El-Mahgoub S. D-norgestrel slow-releasing T device as an intrauterine contraceptive. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 123: 133– 8.
3. Nilsson CG, Lähteenmäki PL, Luukkainen T. Ovarian function *in amenorreic and* menstruating users of levonorgestrel releasing intrauterine device. *Fert Steril.* 1984; 41: 52-55.
4. Chrisman C, Riberio PBA, Dalton VK. The Levonorgestrel-releasing Intrauterine System: An Updated Review of the Contraceptive and Noncontraceptive Uses. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(4): 886-97
5. Kadir R.A. Aledort L.M. Obstetrical and gynecological bleeding, *Clin. Lab. Haem.* 2000: 22; 12-6
6. Lilfort RJ, Hysterectomy: will it pay the bills in 2007? *BMJ* 1997; 314:160-61.
7. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study. *Contraception* 2002; 65: 325-28
8. Milsom I. The levonorgestrel-releasing intrauterine system as an alternative to hysterectomy in perimenopausal women. *Contraception*,2007;75(6): 152–S154.
9. 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
- 10.. Bourne TH. Transvaginal color Doppler in gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 359-73
11. Neele SJ, Marchien van Baal W, van der Mooren MJ, Kessel H, Netelenbos JC, Kenemans P. Ultrasound assessment of the endometrium in healthy, asymptomatic early post-menopausal women: saline infusion sonohysterography versus transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(3):254-9.
- 12..Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA: Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000; 79(1): 60-64

13. Jorizzo JR, Riccio GJ, Chen MY, Carr JJ: Sonohysterography: the next step in the evaluation of the abnormal endometrium. *Radiographics*, 1999; 19:117-30
14. Carlos RC, Bree RL, Abrahamse PH, Fendrick M. Cost-Effectiveness of saline assisted hysterosonography and office hysteroscopy in the evaluation of postmenopausal bleeding: A decision analysis. *Acad Radiol*, 2001; 8: 835–44
15. Moore K.L. Agur A.M.R. *Temel Klinik Anatomi*. 2. Baskı (Çev: Elhan A.):256-88 Güneş Kitabevi, Ankara, 2006
16. Tekdemir İ, Ersoy M, Erdemoglu E. *Kadın Genital Sisteminin Anatomisi*, Ed: Çiçek MN, Mungan MT. *Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji* 1. Baskı, s: 9-26, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006.
17. Clayton SG, Lewis TLT, Pinker G. *Gynaecology*, pp. 59-69 English Language Book Society (ELBS), London, 1987
18. Butterworth TVR, Jeffcoate's principles of gynaecology. pp.359-62, London Hardback, London, 1987
19. Atası T, Şahmay S. *Jinekoloji*, 2. Baskı Bölüm 10; syf: 153-168, Nobel Tıp Ktb, 2001
20. Acién P, embryological observations on the female genital tract, *Hum Reprod* 7:437, 1992
21. Espey LL, Halim IA: Characteristics and control of the normal menstrual cycle. *Obstet Gynecol Clin North Amer*, 1990; 17: 275-9
22. Paul F, Brenner MD, Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *AM J Obstet Gynecol*. 1996, 175:766-9
23. Markee JE, Menstruation in intraocular endometrial transplants in the rhesus monkey, *JAMA*, 1946; 250: 2167
24. Markee JE, Morphological basis for menstrual bleeding: relation of regression to the initiation of bleeding, *Bull NY Acad Med*, 1948; 24: 253
25. Noyes RW, Hertig AW, Rock J, Dating the endometrial biopsy, *Fertil Steril*, 1950; 1: 3
26. Bartelmez GW, The form and the function of the uterine blood vessels in the Rhesus monkey, *Carnegie Inst Contrib Embryol*, 1957; 36: 153
27. Bartelmez GW, The phases of the menstrual cycle and their interpretation in terms of the pregnancy cycle, *Am J Obstet Gynecol*, 1957; 74: 931

28. Christtiaens GCML, Sixma JJ, Haspels AA, Hemostasis in menstrual endometrium: a review, *Obstet Gynecol Survey*, 1982; 37: 281
29. Ludwig H, Spornitz UM, Microarchitecture of the human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling, In: Bulletti C, Gurpide E, eds. *The Primate Endometrium*, The New York Academy of Sciences, New York, 1991, 28-46
30. Ganong, W.F. *Tıbbi Fizyoloji*. 8. baskı s: 752-68 Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002
31. Bergeron C, Ferenczy A, Shyamala G, Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic, and neoplastic human endometrial tissues, *Lab Invest*, 1988; 58: 338
32. Tabibzadeh SS, Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle, *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70: 437
33. Gurpide E, Gusberg S, Tseng L, Estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma, *J Steroid Biochem*, 1976; 7: 891
34. Falany JL, Falany CN, regulation of estrogen sulfotransferase in human endometrial adenocarcinoma cells by progesterone, *Endocrinology*, 1996; 137: 1395
35. Ferenczy A, Bergeron C, Histology of the human endometrium; from birth to senescence, In: Bulletti C, Gurpide E, eds. *The Primate Endometrium*, The New York Academy of Sciences, New York, 1991, 6-27
36. Lockwood CJ, Schatz F, A biological model for the regulation of periimplantational hemostasis and menstruation, *J Soc Gynecol Invest*, 1996; 3: 159
37. Krikun G, Lockwood GJ, Steroid hormones, endometrial gene regulation and the Sp1 family of proteins, *J Soc Gynecol Invest*, 2002; 9: 329
38. Tabibzadeh S, Babaknia A, Kong QF, Zupi E, Marconi D, Romanini C, Menstruation is associated with disordered expression of Desmoplakin I/II, cadherin/ catenins and conversion of F to Gactin in endometrial epithelium, *Hum Reprod*, 1995; 10: 776
39. Fata J, Ho ATV, Leco KJ, Moorehead RA, Khoka R, Cellular turnover and extracellular matrix remodelling in female reproductive tissues: functions of metalloproteinases and their inhibitors, *Cell Mol Life Sci*, 2000; 57: 77

40. Zhang J, Salamonsen LA, in vivo evidence for active matrix metalloproteinases in human endometrium supports their role in tissue breakdown at menstruation, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 2346
41. Irwin JC, Kirk D, Gwatkin RBL, Navre M, Cannon P, Giudice LC, Human endometrial matrix metalloproteinase-2, a putative menstrual proteinase. Hormonal regulation in cultured stromal cells and Messenger RNA expression during menstrual cycle, *J Clin Invest* 1996; 97: 438
42. Brunner KL, Rodgers WH, Gold LI, Korc M, Hargrove JT, Matrisian LM, Osteen KG, Transforming growth factor beta mediates the progesterone suppression of an epithelial metalloproteinase by adjacent stroma in the human endometrium, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92: 7362
43. Tabibzadeh SS, The signals and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodelling, *Mol Hum Reprod*, 1996; 2: 77
44. Wilborn WH, Flowers Jr CE, Cellular mechanisms for endometrial conservation during menstrual bleeding, *Seminars Reprod Endocrinol*, 1984; 2: 307
45. Treloar AE, Boynton RE, Borghild GB, Brown BW, Variation of the human menstrual cycle through reproductive life, *Int J Fertil*, 1967; 12: 77
46. Belsey EM, Pinol APY, and Task Force on Long Acting Systemic Agents for Fertility Regulation, Menstrual bleeding patterns in untreated women, *Contraception*, 1997; 55: 57
47. Rock J, Garcia CR, Menki M, A theory of menstruation, *Ann NY Acad Sci*, 1959; 75: 830
48. Davis SR, Dinatale I, Rivera-Woll L, Davison S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. *J Endocrinol*. 2005; 185: 207-222
49. Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M, Okar İ, Dağlık H (Çeviri Ed.). 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 290
50. Lannigan DA, Notides AC. Estrogen receptor selectively binds the "coding strand" of an estrogen responsive element. *Proc Natl Acad Sci*, 1989; 86: 863-67
51. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*, 2006; 116: 561-70

52. Kuntz MA, Shapiro DJ. Dimerizing the Estrogen receptor DNA binding domain enhances binding to estrogen response elements. *J Biol Chem*, 1997; 272: 27949–56
- 53.. Tinel H, Denker HW, Thie M. Calcium influx in human uterine epithelial RL95-2 cells triggers adhesiveness for trophoblast-like cells. Model studies on signalling events during embryo implantation. *Mol Hum Reprod*, 2000; 6: 1119-30.
54. Conneely OM. Perspective: female steroid hormone action. *Endocrinology*, 2001; 142:2194-2199.
55. Kelly RW, King AE, Critchley HO. Cytokine control in human endometrium. *Reproduction*, 2001; 121:3-19.
- 56 .Hovland AR, Powell RL, Takimoto GS, Tung Lin, Horwitz KB. An N-terminal inhibitory function, IF, suppresses transcription by the A-isoform but not the B-isoform of human progesterone receptors. *J Biol Chem*, 1998; 273: 5455–60
57. Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Res*. 2002; 4: 197-201
58. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin releasing intrauterine systems. *Seminars in Reproductive Medicine* 2001; 19: 355-63
59. Dr. Pirjo Inki; Schering/Europeon Business, Product profile and latest developments; 2005
60. Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med*. 1990;22: 85–90.
61. Pakarinen P, Lähteenmäki P, Rutanen EM. The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone-binding globulin, insulin and insulin-like growth factor binding protein-1. *Acta Obstet Gynecol*. 1999; 78(5): 423-8
62. Silverberg SG, Haukamaa M, Arko H, et al. Endometrial morphology during long term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol*. 1986;36: 217-26
63. Nilsson CG, Haukamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol*. 1982;17: 529–536.
64. 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

65. Lähteenmäki PL, 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
66. Jonsson B, Landgren B-M, Eneroth P. Effects of various IUDs on the composition of cervical mukus. Contraception 1991;43: 447-58
67. Jones RL, Critchley OD. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. Hum Reprod. 2000; 15: 162-72
68. Philips V, Graham CT, Manek S, McCloyage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system ( Mirena coil ) on endometrial morphology. J Clinical Pathology,2003; 56: 305-7
69. 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
70. Mishell DR Jr. Intrauterine devices. In: Bardin CW, ed. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. St Louis: Mosby; 1997: 285-92
71. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lähteenmäki PL. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. Human Reprod. 1995; 10: 2390-4
72. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel intrauterin device and Nova-T. Contraception 1992; 46: 575-84
73. 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: 650-52
74. Pekonen E, Nyman T, Lahtenmaki P, et al. Intrauterin progestin induces continous insulin-like growth factor binding protein-1 production in the human endometrium. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 75: 660-64
75. Xiao BL, Zhou L,Alang X .Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel intrauterine device , Contraception 1990; 353-57

76. Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel intrauterine device on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Human Reprod.* 1998; 13: 3379-83
77. Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, et al. Progesterin receptor isoforms and prostoglandine dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel intrauterine device. *Human Reprod.* 1998; 13: 1210-7
78. Barbosa I, Bakos O, Olsson S. Ovarian function during use of a levonorgestrel releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 42:51-66
79. 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
80. Luukkainen T. The levonorgestrel releasing intrauterine device. *Br J Fam Plan.* 1993; 19: 221-4
81. Nilsson CG, Kostianen E, Ehnholm C. Serum lipids high density-lipoprotein cholesterol in women on long-term sustained low dose intrauterine device treatment with levonorgestrel. *Int J Fertil.* 1981; 26(2): 135-7
82. Boon J, Scholten PC, Oldenhave A, Heintz AP. Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT. *Maturitas* 2003; 25: 69-77
83. 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 (Inng): a 3 year follow up. *Human Reproductive* 2005; 20: 789-793
84. 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
85. 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

- 86.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
- 87.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
- 88.McGavigan JC, Cameron IT. The Mirena levonorgestrel system. *Drugs of today* 2003; 39: 973-84
89. State of World Population 2005. New York: UNFPA; 2005.
90. Segal SI, Croxatto HB. Single administration hormones for long-term control of reproductive function. Presented at XXIII Meeting of the American Fertility Society, Washington, DC 1967.
- 91.Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M. Effective contraception with the levonorgestrel intrauterine device. 12 month report of an European multicenter study. *Contraception*, 1987; 36: 169-79
92. French RS, Cowan FM, Mansour D. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *Br J Obstet Gynecol.* 2000;107:1218-25.
93. Nilsson CG, Luukkainen T, Arko H. Endometrial morphology of a women using a d-norgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril.*1978;29:397– 401.
- 94..Videla Rivero L, Etchepareborda JJ, Kesseru E. Early chorionic activity in women bearing inert IUD. Copper IUD and levonorgestrel releasing IUD. *Contraception* 1987; 36: 217–26.
- 95.Ortiz ME, Croxatto HB. The mode of action of IUDs. *Contraception*, 1987; 36: 37–53.
- 96.Oehninger S, Coddington CC, Dodgen GD, Seppälä M. Factors affecting fertilization: endometrial placental protein 14 reduces the capacity of human spermatozoa to bind the human zona pellucida. *Fertil Steril.* 1995; 63: 377– 83.
97. Sivin I, Stern J,Coutinho E. Prolonged intrauterine contraception: a seven year randomized study of levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and copper T Cu 380Ag IUDs. *Contraception* 1991; 44: 473-80.

98. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss: a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45:320-51
99. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, et al. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: A survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1216-23.
100. Fraser IS, Inceboz US, Defining disturbances of the menstrual cycle. In: O'Brien S, Maclean A, Cameron I, eds. *Disorders of the menstrual cycle*. London: RCOG Press, 2000; pp. 141-152.
101. Critchley HOG, Managing menorrhagia. *Contemp OB/GYN* 2005; 50:50-55.
102. Kuh D, Stirling S. Socioeconomic variation in admission for diseases of female genital system and breast in a national cohort aged 15-43. *BMJ* 1995; 311:840-843
103. Kennedy AD, Sculpher MJ, Coulter A, et al. A multicenter randomised controlled trial assessing the costs and benefits of using structured information and analysis of women's preferences in the management of menorrhagia. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-76.
104. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105(6): 592-598.
105. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9252): 273-277.
106. Blumenthal P, Trussell J, Sing R, et al. Cost-effectiveness of treatments for dysfunctional uterine bleeding in women who need contraception. *Contraception*, 2006; 74(3): 249-258.
107. Lethaby A, Cooke I, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4: 2126.
108. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart*

- and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280(7): 605–13.
109. Andersson K, Mattsson LA, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel – a new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1992; 79: 963–7.
110. Riphagen FE. Intrauterine application of progestins in hormone replacement therapy: a review. *Climacteric*. 2000; 3: 199–211.
111. Hampton NR, Rees MC, Lowe DG, Rauramo I, Barlow D, Guillebaud J. Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women. *Hum Reprod*. 2005; 20: 2653–60.
112. Roy and Bhattacharya *Drug Safety* 2004; 27: 75-90
113. Rönnerdag M, Odling V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel releasing system. *Acta Obstet Gynaecol Scand*. 1999; 78: 716-21
114. Ware RS, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system. Long-term contraception and therapeutic effects. *Future Medicine*. 2005; 2: 171-182
115. Andersson K, Odling V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomised comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56-72
116. Osmers R, Volksen M, Schauer A, Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma. *Lancet*, 1990; 335: 1569-71
117. Granberg S, Wikland M, Kalsson B, et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164: 47-52
118. Rogerson L, Bates J, Weston M, Duffy S. A comparison of outpatient hysteroscopic with saline infusion hysterosonography. *BJOG* 2002; 109: 800-4
119. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al: Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med*, 2001; 20: 1025-36
120. APGO educational series on women's health issues, 2002, Clinical management of abnormal uterine bleeding.

121. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, ve ark. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:102-8
122. Dijkhuizen FP, De Vries LD, Mol BWJ, Brolmann HAM, Peters HM, Moret E et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 9: 372–5
123. Huang RT, Chou CY, Chang CH, Yu CH, Huang SC, Yao BL. Differentiation between adenomyoma and leiomyoma with transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5: 47–50
124. Ossola MW, Bertulesi C, Iasi L, Bianchini B, Hanozet F, Comparison of saline infusion sonography to transvaginal echography and hysteroscopy in the diagnostic evaluation of abnormal uterine bleeding. *J Gynaecol Obstet* 1999; 4: 147–52
125. Schwarzler P, Concin H, Bosch H, Berluger A, Wohlgannt K, Collins WP, Bourne TH. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998; 11: 337–42
126. Botsis D, Kassanos D, Antoniou G, Pyrgiotis E, Karakitsos P, Kalogirou D. Adenomyoma and leiomyoma: differential diagnosis with transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound*, 1998; 26: 21–5
127. L. Feng, D. Li, Evaluation of intrauterine disorders by Hysteroscopy and transvaginal sonography. *Gynaecological Endoscopy* 2002; 11: 401-404
128. Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, ve ark. Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women *Maturitas*, 2004; 48(4): 421-4
129. Gerber B, Krause A, Muller H, ve ark. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer.* 2001; 37(1): 64-71
130. Brooks SE, Yeatts-Peterson M, Boher SP, Thickened endometrial stripe and/or endometrial fluid as a marker of pathology: fact or fancy? *Gynecol Oncol.* 1996; 63:19
131. Bruchim I, Biron-Shental T, Altaras MM, Fishman A, Beyth Y, Tepper R, Aviram R, Combination of endometrial thickness and time since menopause in

- predicting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound*. 2004; 32(5): 219-24
132. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding- a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173:1637-8
133. Buyuk E, Durmusoglu F, Erenus M, et al: Endometrial disease diagnosed by transvaginal ultrasound and dilation and curettage. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1999; 78: 419-22
134. C Batukan, T. Özgün. Asemptomatik Postmenopozal Kadınlarda Endometrium Kalınlığı ile Dilatasyon ve Kürtaj Sonrası Histopatolojik Sonuçların Korelasyonu Türkiye Klinikleri *J Gynecol Obst* 2007; 17: 173-180.
135. Goldstein S, Nachtigall M, Snyder J, et al. Endometriyal assessment by vaginal ultrasonography before endometriyal sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 163: 119-123
136. Sheth S, Hamper U, Kurman R. Thickened endometriyum in the postmenopausal women: Sonographic-pathologic correlation. *Radiology*, 1993; 187: 135-139.
137. Granberg S, Friberg L-G, Norström A, et al. Endovaginal ultrasound scanning of women with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med*, 1988; 7(10): 283
138. Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E, et al. Vaginosonography of the endometriyum in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1992; 19:189-2.
139. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*, 1998; 280: 1510-17.
140. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004; 24: 558-65.
141. Van Doorn LC, Dijkhuizen FP, Kruitwagen RF. Accuracy of transvaginal ultrasonography in diabetic or obese women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 571-8
142. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, et al. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. *Obstet Gynecol*, 1991; 77: 745-8

143. Nannini R, Chelo E, Branconi F, et al. Dynamic echohysteroscopy: a new diagnostic technique in the study of female infertility. *Acta Eur Fertil*, 1981; 12(2):165-171.
144. Richman TS, Viscomi GN, deCherney A, et al. Fallopian tubal patency assessed by ultrasound following fluid injection. *Radiology*, 1984; 152: 507-10
145. Randolph JR, Ying YK, Maier DB, et al. Comparison of realtime ultrasonography, hysterosalpingography and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterin abnormalities and tubal patency. *Fertil Steril*, 1986; 46: 828-32
146. Mitri FF, Andronikau AD, Perpinyal S, Hofmayer GJ, Son-nendecker EWW. A clinical comparison of sonographic hydrotubation and hysterosalpingography. *Br J Obstet Gynecol*, 1991; 98: 1031-6
147. Van Roessel J, Wamsteker K, Exalto N. Sonographic investigation of the uterus during artificial uterin cavity distention. *J Clin Ultrasound*, 1987; 15: 439-50
148. Parsons AK, Lense JJ. Sonohysterography for endometrial abnormalities preliminary results. *J Clin Ultrasound*, 1993; 21: 87-95
149. Fong K, Causer P, Atri M, Lytwyn A, Kung R: Transvaginal US and hysterosonography in postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen: correlation with hysteroscopy and pathologic study. *Radiographics*, 2003; 23: 137-55
150. Lev-Toaff AS, Pinheiro LW, Bega G, Kurtz AB, Goldberg BB. Three-dimensional multiplanar sonohysterography: comparison with conventional two-dimensional sonohysterography and X-ray hysterosalpingography. *J Ultrasound Med*, 2001; 20: 295-306
151. De Vries LD, Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Moret E, Heintz AP. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and hysteroscopy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Clin Ultrasound*, 2000; 28: 217-23
152. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynecol Oncol*, 2000; 21(2):180-3

153. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*, 2000; 73(2): 406-11
154. Laifer-Narin S, Ragavendra N, Parmenter EK, Grant EG. False-normal appearance of the endometrium on conventional transvaginal sonography: comparison with saline hysterosonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 178: 129-33
155. Fong K, Kung R, Lytwyn A, Trudeau M, Chapman W, Nugent P, Glanc P, Manchul L, Szabunio D, Myhr T: Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology*, 2001; 220(3): 765-73
156. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. January 2005. Intrauterine device. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 223–32.
157. Pabuçcu R. Diagnostik ve Operatif Histeroskopi, 1. Baskı, Ankara. 2002; 89-107
158. 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.
159. Milsom I, Anderson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid and a levonorgestrel releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879-63.
160. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 690-4.
161. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I et al. LNG-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 257-63.
162. Kittelsen N, Istre OA. Randomized study comparing levonorgestrel intrauterine system and transcervical resection of the endometrium in the treatment of menorrhagia : Preliminary results. *Gynaecological Endoscopy* 1998; 7: 61-5.

163. Tang GWK, Lo SST. Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 1995;51:231-5.
164. Dijkhuizen FP, De Vries LD, Mol BW, Brölmann HA, Peters HM, Moret E, Heintz AP. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 May;15(5):372-6.
165. Williams DC, Paul BM, Cvharlotte NC. A prospective study of transvaginal hydrosonography in the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Am J. Obstet. Gynecol* 1998;179:292-298
166. Vries LD, Dijkhuizen FP, Fol BW, Brolmann HA, Moret E. Heintz A.P. comparison of transvaginal ultrasonography, saline infusion sonography and hysteroscopy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J.Clin. Ultrasound.* 2000;28: 217-227.
167. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women ,*Acta obstet gynecol*, 2003 Jun;82(6):493-504
168. Schwartzler P.,Concin H.,Bosch H.,Berlinger A.,Wohlgennant K.,Collins W.P. and Bourne T.H. (1998) An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 11, 337-342
169. Cepni I, Ocal P, Erkan S, Saricali FS, Akbas H, Demirkiran F, Idil M, Bese T. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography and hysteroscopy in the evaluation of uterine cavity pathologies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005 Feb;45(1):30-5.
170. Erdem M, Bilgin U, Bozkurt N, Erdem A. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonohysterography in evaluating the endometrial cavity in pre- and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Menopause.* 2007 Sep-Oct;14(5):846-52.

EKLER

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/475  
Konu :

04.07.2008

Sayın Prof.Dr. Fatih DURMUŞOĞLU

MAR-YÇ-2008-0106 protokol nolu “ Levonorgestrel salgılayan rahim içi system (MIRENA®) kullanan hastalarda endometrial kalınlığın değerlendirilmesi” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hacer DİRESKENELİ  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma Etik Kurulu Başkanı