

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MENORAJİ TEDAVİSİNDE LEVONORGESTREL SALGILAYAN
İNTRAUTERİN SİSTEMİN ORAL PROGESTİNLER İLE TEDAVİ
ETKİNLİĞİ, HASTA UYUMU VE YAN ETKİLER YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞE KAVASOĞLU TOSUN

İSTANBUL - 2014

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. AHMET GÖÇMEN

MENORAJİ TEDAVİSİNDE LEVONORGESTREL SALGILAYAN
İNTRAUTERİN SİSTEMİN ORAL PROGESTİNLER İLE TEDAVİ
ETKİNLİĞİ, HASTA UYUMU VE YAN ETKİLER YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞE KAVASOĞLU TOSUN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. AHMET GÖÇMEN

İSTANBUL - 2014

TEŞEKKÜR

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi

Yöneticisi Sayın Prof. Dr. Ali Rıza Odabaş 'a,

Başhekim Sayın Doç. Dr. Ahmet Lütfullah Orhan 'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı minnet duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Ahmet GÖÇMEN'e,

Asistanlık eğitimimde büyük payı olan, bilgi ve becerisini bizden esirgemeyen, tez çalışmamda beni yönlendiren sayın hocam Doç. Dr. Necdet SÜER'e, bilimi, özeni öğreten sayın hocam Doç. Dr. Neşe YÜCEL'e, güler yüzlü Op. Dr. Cemalettin ÖZARPACI'ya, Op. Dr. Kadir GÜZİN'e, Doç. Dr. Gökhan GÖYNÜMER'e,

Eğitimimde büyük katkısı olan bilgi ve becerilerinden faydalandığım uzmanlarıma, acısıyla tatlısıyla 4 yıl geçirdiğim diğer tüm asistan arkadaşlarıma, hastane personeline,

Hayattaki en büyük hazinem beni bugünlere getiren benim yeryüzü meleklerim anne ve babama, kardeşlerim Fatma Zehra ve Betül'e, asistanlığımın en zor anlarından sonuna kadar bana destek olan, beni sabırla dinleyen, tecrübeleriyle yanımda olan hayat arkadaşım İsmet Tosun'a ve ellerini ellerimin arasına almayı sabırsızlıkla beklediğim minik meleğim canım oğluma sonsuz teşekkürler...

Dr. Ayşe KAVASOĞLU TOSUN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL ve METOD	31
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	47
SONUÇ.....	54
KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

ALT	:	Alanin aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
DMPA	:	Depo medroksiprogesteron asetat
DUK	:	Disfonksiyonel uterin kanama
FDA	:	İlaç ve gıda idaresi
FSH	:	Folicul-stimulan Hormon
GnRH	:	Gonadotropin Releasing Hormon
HRT	:	Hormon Replasman Tedavisi
IGF	:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP-1	:	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein 1
IVP	:	Intra Venoz Pyelografi
LH	:	Luteinize Hormon
LNG-IUS	:	Levonorgestrel Salgılayan Rahim içi Araç
MHz	:	Megahertz
MRI	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi
NSAID	:	Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
PDGF	:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGF1_{alfa}	:	Prostoglandin F1 _{alfa}
PGI₂	:	Prostosiklin
PID	:	Pelvik Enflamatuvar Hastalık
PR	:	Progesteron Reseptörü
RIA	:	Rahim içi araç
SSPS	:	Staticai Package forSocial Sciences
TCRE	:	Transservikal rezeksiyon
TGF	:	Tümör büyüme faktörü
TxA2	:	Tromboksan A2
USG	:	Ultrasonografi
VBS	:	Vizüel kanama skarlama sistemi

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Demografik Özellikler	34
Tablo 2: Demografik Özelliklerin Tedavi Gruplarına Göre Değerlendirmesi	35
Tablo 3: VBS Değerlendirmesi	35
Tablo 4: Hemoglobin Değerlendirmesi	37
Tablo 5: Hematokrit Değerlendirmesi	39
Tablo 6: Menstrasyon Değerlendirmesi	41
Tablo 7: Yan Etki Değerlendirmesi	43
Tablo 8: Tedaviyi Bırakma Nedenlerinin Dağılımı	45

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Levonorgestral İçeren Rahim İçi Aracın Etki Mekanizması	21
Şekil 2: Menstrüel Kan Kaybının Pedlerle Ölçümü	32
Şekil 3: VBS Düzeyleri Dağılımı	36
Şekil 4: Hemoglobin Düzeyleri Dağılımı	38
Şekil 5: Hematokrit Düzeyleri Dağılımı	40
Şekil 6: 6. Ay Mens Dağılımı	42
Şekil 7: 12. Ay Mens Dağılımı	43
Şekil 8: 6. Ay Yan Etki Dağılımı.....	44
Şekil 9: 12. Ay Yan Etki Dağılımı.....	45

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-IUS) ile oral progestanın menorajili hastalarda VBS değerleri, menstruasyon durumları, hemogloblin ve hematokrit seviyeleri, hasta memnuniyeti, yan etkileri ve tedaviye devam oranları açısından karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 30. 11. 2011--31. 12. 2013 tarihleri arasında, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. 32-50 yaş arası menoraji şikayeti olan 192 gönüllü kadın dahil edildi. Her iki gruptaki hastalar 0,6,12. aylarda kontrole çağrıldı. Adet günlüklerini de getirmeleri istendi. Transvajinal USG ile araç kontrol edildi ve endometrial kalınlık yeniden ölçüldü. Hemogram tekrar edildi. SPF-36 anketi doldurularak tedavi hakkındaki görüşleri ve şikayetleri değerlendirildi. Yan etkiler ve tedaviye devam oranlarına bakıldı.

Bulgular: Oral Progestan grubunun 6. ay ve 12. ay VBS düzeyleri LNG-IUS grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekken ($p<0.01$); LNG-IUS grubunun başlangıçtaki VBS düzeyleri Oral Progestan grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$). LNG-IUS grubunun başlangıç, 6. ay ve 12. ay hemogloblin düzeyleri Oral Progestan grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$). Tedavi grupları arasında 6. aya göre 12. ay hematokrit düzeylerindeki artış oranı (%) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tedavi gruplarına göre 6. ay mensturasyon durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. LNG-IUS grubunun 6. ayda amenore oranı (%35.3), Oral Progestan grubundan (%6.2) yüksekken ($p<0.01$), Oral Progestan grubunda normal durum (%24.6) görülme oranı, LNG-IUS (%11.6) grubundan yüksektir ($p<0.05$). Menoraji, lekelenme ve oligomenore görülme oranları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Sonuç: Mirena'nın menoraji tedavisinde kullanım kolaylığı ve hasta toleransının iyi olması nedeniyle oral progestagenlere ve hatta uzun dönemli kullanımdaki yüksek etkinliği nedeniyle cerrahi metodlara iyi bir alternatif olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Mirena, oral progestan, menometroraji, anemi



ABSTRACT

Background: The aim of this study was to compare oral progesterone and LNG-IUS for effect on VBS, CBC, patient satisfaction and adverse effects in the women with menorrhagia complaint.

Materials and Methods: This was a prospective comparative observational study in 192 patients with menorrhagia cases in two group. This study has been carried out at İstanbul Medeniyet University Göztepe Education and Research Hospital Gynaecology and Obstetrics Clinics between the dates 30.11.2011-31.12.2013. This study covers 192 patients (97 LNG-IUS, 95 oral progesterone) with menorrhagia between the ages 32-50. LNG-IUS or oral progesterone has been decided to apply for the treatment purpose, these patients have given their consent for the study. VBS values, Hemoglobin and hematocrit levels are determined. In the 3rd and 6th months these values are repeated. We looked the adverse effects and the continuity

Results: The VBS levels at 6th and 12th month of the Oral Progestan Group are statistically higher than LNG-IUS Group ($p<0.01$); the initial VBS level of the LNG-IUS Group is statistically higher than the Oral Progestan Group ($p<0.01$). The hemoglobin levels at initial, 6th and 12th month of the LNG-IUS Group is statistically higher than Oral Progestan Group ($p<0.01$). The rate of increase in the hematocrit level is not statistically different at 6th and 12th month between treatment groups ($p>0.05$).

The 6th month menstruation states are statistically different between treatment groups. The rate of amenorrhea at 6th month of the LNG-IUS Group is %35.3, %6.2 higher than Oral Progestan ($p<0.01$). The rate of normal state of the Oral Progestan Group is %24.6, higher than LNG-IUS Group which has %11.6 ($p<0.05$). The rates of menorrhagia, spotting, oligomenorrhea are not meaningfully different between groups ($p>0.05$).

Conclusion: LNG-IUS is a good alternative treatment method due to the oral progesterone in long term due to the hysterectomy for menorrhagia because of the good patient tolerance and easy usage chance.

Key Words: Menorrhagia, LNG-IUS, mirena, oral progestones.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anormal uterin kanama prevalansı reproduktif çağda %9-30 arasındadır. Jinekoloji polikliniğine başvuran hastaların %15-20'si kanama bozuklukları nedeniyle olmaktadır. Jinekolojik operasyonların %25-50'si de bu nedenle yapılmaktadır. Anormal uterin kanamalar; organik nedenli olanlar ve disfonksiyonel uterin kanamalar olarak iki ana gruba ayrılır. Disfonksiyonel uterin kanamaların %80'ini menometroraji oluşturur (1). Bu şikayetle gelen hastaların %60-70'inde menoraji nedeniyle demir eksikliği anemisi mevcuttur ve %60'ı 5 yıl içinde bu şikayet nedeniyle opere olmaktadır (2). Bu nedenle kanama bozukluklarının tedavisinde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Özellikle genç hastalarda daha az invaziv yöntemler geliştirilmesine rağmen histerektomi hala kesin tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Menapoz çağındaki kadınlar için operasyon iyi bir seçenek olabilir ancak premenapoz ve daha genç hastalarda kalıcı ve kesin tedavi için başka yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Son 20 yıldır en yoğun kullanılan oral progesteronlar pek çok hasta için tedavi edici olmakla beraber bazı hastalarda kanamayı artırmış ve birçok kadın uzun süreli oral ilaç almak istemediği için hasta uyumu düşük olmuştur (3).

1990 yılında Finlandiya'da geliştirilen ve 2000 yılında tüm dünyada FDA (İlaç ve Gıda Dairesi) onayı alarak kullanımı yaygınlaşan Levonorgestrel içeren rahim içi araç (Mirena®, Lerias OY, Turku, Finland) son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Kontrasepsiyon'un yanında menoraji ve hormon replasman tedavisinde de kullanım endikasyonu almıştır. Ayrıca endometriozis,

endometrial hiperplaziler, adenomyozis ve leiomyomalarda da tedavi edici özellikleri olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (3,4).

Biz bu çalışmamızda LNG-IUS'ı en yaygın kullanılan yöntem olan oral progesteron ile semptomları gidermedeki etkinliği, hasta memnuniyeti ve yan etkileri açısından karşılaştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

Menstrüel siklus

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

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

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

Normal menstruasyon için 5 temel koşul gereklidir;

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

İnsanlarda menstrual siklus 4 fonksiyonel faza ayrılarak incelenir;

1. Foliküler faz: Yeni foliküllerin gelişimi, büyümesi, matür Graaf folikülü oluşumu
2. Ovulatuvar faz: Oositin matürasyonu ve salınımı
3. Luteal faz: İmplantasyon için hazırlayıcı hormonları salgılayan korpus luteumun oluşumu
4. Menstruel faz: Luteal fazdan foliküler faza geçiş (5,6).

Periyodlar arası ortalama süre reproduktif çağda 28 gündür. Ancak adolesan çağ ve menapozal geçiş dönemlerinde anovulatuvar sikluslar sonucu bu süre uzayabilir. 28 günlük tipik bir siklusta foliküler ve luteal fazlar eşit uzunluktadır. Aslında luteal faz süre olarak sabittir ve kısa veya uzun sikluslarda değişken olan foliküler fazın süresidir (6,7).

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

folikül yüksek androjen, östrojen, progesteron ve inhibin-B biyosentez ve sekresyon kapasitesine sahiptir. Foliküler fazın sonuna doğru östrojen ve inhibin'in etkisiyle FSH azalır (6,7).

2. *Ovulatuvar faz (foliküler luteal geçiş)*; Midsiklus LH salınımının tepe noktası tam olarak belirlenemeyeceğinden LH salınımının başlangıcı midsiklustaki hormonal dinamiklerin referans noktası kabul edilir. Midsiklus salınımının başlangıcından önceki 2-3 gün içinde östrojen düzeylerindeki artışa paralel inhibin, progesteron ve 17- α -hidroksiprogesteron düzeylerinde artış olur (6). Graaf folikülünün matürasyonu ile yüksek östrojen konsantrasyonuna ulaşılır. Östrojenin 200-300 pg/ml düzeylerinde 50 saat kadar kalması ön hipofize pozitif feed back etki yaparak LH'nın aniden yükselmesine neden olur. Bu arada östrojen ve FSH foliküler fazın sonuna doğru granuloza hücrelerinde LH reseptör sayısını artırır (7). LH salınımı östrojen ve androjen yapımını azaltarak diğer foliküllerin gelişimini engeller. Ayrıca bu günlerde FSH'nın etkisiyle; inhibin, aktivin, folistatin, IGF-1 ve 2, IGF- bağlayan proteinler, prostaglandinler, TGF- α VE TGF- β , interlökinler gibi otokrin ve parakrin etki yapan mediatörler de salgılanarak ovulasyonda rol oynar (6,7).

Ovulasyon LH yükselmesinin başlangıcından 35-44 saat sonra olur. Normal siklusta LH düzeyleri en yüksek noktaya (surge) östrojenin en yüksek noktaya ulaşmasından yaklaşık 24 saat sonra ulaşır. LH düzeyi en yüksek noktaya ulaştıktan 18-26 saat sonra ovulasyon gerçekleşir. Bundan sonra östrojen düşer ve progesteron yükselir (7).

3. *Luteal faz*; Oositin salınması ile başlar. Teka ve granuloza hücrelerinin ovulasyon sonrası luteinizasyonu ile büyük miktarlarda progesteron ve daha az miktarda östrojen sentezlenir. Progesteron ve östrojenin midluteal fazda maksimum konsantrasyona ulaştığı 4 günlük dönem (20-24gün) sekretuar endometriyumun implantasyona uygun olduğu zamandır. İmplantasyon gerçekleşmezse progesteron, östrojen ve inhibin-A düzeyleri düşer ve luteoliz ve korpus luteum oluşur. Korpus luteumun sekretuar aktivitesi LH desteğine bağımlıdır. Luteal fazdaki FSH düzeyi tüm siklustaki en düşük seviyeye ulaşır. Korpus luteumun devamlılığı için FSH gerekli değildir (6).

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

Endometrial değişiklikler

Endometrium fonksiyon ve morfolojik yapısına göre iki tabakaya ayrılır;

1. geçici fonksiyonel tabaka;
 - zona kompakta
 - zona spongiosa
2. bazal tabaka; zona spongiosanın altında myometriuma komşudur. Glandlardan ve destekleyici damarlardan oluşur. Fonksiyonel tabakadan bazal tabakaya doğru hücrelerin proliferatif aktivitesi azalır. Fonksiyonel tabaka menstruel siklus boyunca bariz histolojik değişiklikler göstermesine karşın bazal tabaka minimal değişikliğe uğramaktadır (6).

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

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

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

Progesteron ve östrojen çekilmesinin son noktası menstruasyondur. Menstrual kanamadan 4-24 saat önce arteriollerin vasokonstrüksiyonu ile iskemik bir faz görülür. Sonrasında arterioller gevşer ve hipoksik reperfüzyon hasarı meydana gelerek kanama ile sonlanır (6,7).

Menstruel kanama mekanizmasına etkili faktörler;

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

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

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

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

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

6. Prostaglandinler; endometrium ve myometriumda prostaglandin sentezi yapılır. Steroidlerdeki azalma, progesteronun prostaglandin sentezine karşı inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve lokal prostaglandin artışı görülür. PgF2 α myometrial kontraksiyon ve vasokonstrüksiyona yani iskemiye yol açar. PgE2 ise myometrial kontraksiyon ve vasodilatasyona neden olur. Trombositlerde yapılan tromboksan

vasokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olur. Damar cidarında yapılan prostasiklin ise vasodilatasyon, myometrial relaksasyon ve trombosit agregasyonunu engelleyici yönde etkilidir. Normalde PgF2 α aşırı menstruel kanamaların oluşmasını engelleyici yönde etkilidir. PgF2 α 'nın azalması veya PgE2 ve prostasiklin artışının disfonksiyonel kanama nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Menstruel kan prostaglandinden zengin olup, hemoliz olmuş kan, mukus, doku artıkları ve bazı mikroorganizmalar içerir ve pıhtılaşmaz. Küçük koagulumlar bulunabilir. Bozulan endometriumdan oluşabilecek aşırı kanama; vasokonstriksiyon ve myometrial kontraksiyon ve trombositlerin lokal agregasyonu ile engellenir (5,6).

Anormal uterin kanamalarda sınıflama (7):

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

1. Disfonksiyonel uterin kanamalar
 - Anovulatuvar
 - Ovulatuvar (korpus luteum disfonksiyonu)
2. Organik kaynaklı uterin kanamalar
 - Reprodüktif sistem hastalıkları
 - Enfeksiyonlar; servisit, vajinit, endometrit, ooforit
 - Tümörler;
 - I. Serviks: displazi, karsinom, polip
 - II. Endometrium: hiperplazi, polip, karsinom
 - III. Leiomyom: submüköz, intramural
 - IV. Over: östrojen üreten tümörler
 - Uterin; adenomyozis
 - Sistemik hastalıklar;
 - I. Koagülasyon bozuklukları
 - II. Karaciğer hastalığı
 - III. Böbrek hastalıkları
 - IV. Tiroid hastalıkları
 - V. Sepsis

- İatrojenik sebepler; antikoagülanlar, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, tamoksifen, steroidler, intrauterin araçlar, asetil salisilik asit, psikotrop ilaçlar

Anormal uterin kanamalarda terminoloji (8):

Oligomenore: Rölatif FSH eksikliğine bağlı olarak folikül gelişimi gecikir ve foliküler faz uzar. Sonuçta 35 günden uzun aralıklarla oluşan kanamalar ortaya çıkar. Genellikle anovulasyonla birlikte.

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

Hipermenore (Menoraji): Uzamış ve şiddetli bir kanamadır. İntervaller düzenlidir. Etiyolojide submüköz myomlar, gebelik komplikasyonları, adenomyozis, endometrial hiperplazi, malign tümörler ve disfonksiyonel kanamalar bulunabilir.

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

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

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

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

Postmenopozal kanama: Son menstrüasyondan 1 yıl ve daha sonrasında görülen vajinal kanamadır.

Disfonksiyonel uterin kanamalar;

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

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

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

Disfonksiyonel uterin kanamaların etyopatolojisini anlayabilmek için normal menstruel kanamanın fizyolojisini iyi bilmek gerekir. Normal menstruel kanama, normal ovulatuvar siklularda görülen, siklusun ilk yarısında foliküllerde salgılanan östrojenin proliferate ettiği endometriuma, ovulasyon ile birlikte korpus luteumdan salgılanan progesteronun sekretuar etkisi ve yine korpus luteumdan gelen östrojenin desteğiyle endometriumun kalınlaşması ve sonunda korpus luteumun lizisi ile endometriumun dökülmesine neden olan östrojen ve progesteron çekilme kanamasıdır. Menstruel değişiklikler endometriumun bütün segmentlerinde aynı anda olur, kanama düzgün başlayıp normal süre ve miktarda biter (6).

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

DUK'ları ovulasyon olup olmamasına göre 2 gruba ayırabiliriz;

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

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

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

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

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

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

2. *Anovulatuvar kanamalar*; DUK'ın %90'ını oluşturur. Anovulasyon reproduktif dönemin başlangıcı ve sonunda sıktır. Kanamaların başlıca nedeni endometrium üzerine progesteronla karşılanmamış yüksek düzeyde ve devamlı östrojen etkisidir. Anovulasyon, postpuberte ve premenapozal çağda, stres, kilo değişimleri, egzersiz, obezite gibi hallerde ve polikistik over hastalığında sıktır.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ayrıca hiperprolaktinemi de DUK yapabilir (1).

Tanı yöntemleri;

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

Daha sonra hastaların genel fizik muayenesi ve pelvik muayene yapılır. Virgo olmayan tüm hastalara pelvik muayene yapılmalıdır. Pelvik muayene ile; genital travma, servikal polip, uterusun büyüklüğü, gebelik, myoma uteri, adneksial kitleler ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların tanısı konulabilir. Gerekirse smear alınır (5,6).

Ultrasonografi, jinekolojide en sık kullanılan noninvaziv bir tanı aracıdır. USG ile gebelik, myoma uteri, polipler, adneksial kitleler, abortus, mol hidatiform gibi birçok hastalık kolaylıkla teşhis edilebilir. MR ve BT jinekolojide sık olmamakla birlikte kullanılan yöntemlerdir (5,6).

DUK olan ve 35 yaşından büyük bütün kadınlarda endometrial biyopsi alınmalıdır. Bu kadınlarda kanama hiperplaziler ve malignitenin ilk bulgusu olabilir. 35 yaşından küçük kadınlarda ise obesite, polikistik over hastalığı, ailede jinekolojik kanser öyküsü olanlarda biyopsi alınması yararlıdır. Endometrial biyopsi günümüzde pipelle kanülleriyle yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu şekilde yapılan biyopsilerin histerektomi materyali ile uyumunun %95-98 olduğunun göstermiştir. Pipelle, kolay, hasta için daha az acı veren bir yöntem olduğundan Dilatasyon-Küretaj'a tercih edilir (3).

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

Histeroskopi, endoskopik kamera yardımıyla uterin kavite ve tubaların incelenebildiği minimal invaziv bir tanı yöntemidir. Ofis ve ameliyathane koşullarında yapılabilir. Eş zamanlı olarak biyopsi almak veya polip, submüköz myom gibi lezyonları almak, adhezyonları açmak mümkündür. Şüpheli alanlardan biyopsi alınarak biyopsinin tanı değeri artırılır. Ayrıca uterin septum ve uterus anomalileri teşhis edilebilir (5).

Bunların yanı sıra tüm hastalardan; tam kan sayımı, PT, PTT, kanama zamanı, gerekli ise AST, ALT, hormon profili, gebelik testi istenmelidir (5).

Tedavi;

Erken menarş ve geç menapoz günümüzde daha fazla siklus ve daha fazla kanama şikayetini doğurmuştur. Kadınların 1/3’ü hayatının bir döneminde fazla kanama şikayetiyle doktora başvurur. Uluslararası bir çalışmada kadınların %31’i adet kanamasını ‘çok fazla’ olarak tariflemiştir (2). Menstruel kanama miktarını objektif olarak ölçmek pratik değildir. Bu nedenle tedaviye başlamada hastanın şikayeti kriter olarak alınır. Menoraji günlük 80 ml. ‘den fazla olan kanama olarak tarif edilmekle birlikte hastaların çoğunda kanama daha az olmasına rağmen şikayet fazladır (9).

Menoraji; kanama miktarının 80ml. ‘den fazla veya süresinin 7 günden fazla olmasıdır. %80’i idyopatik (DUK), %20’sinde ise nedenler; fibroidler, endometriozis, adenomyozis, genital enfeksiyonlar, polip, hiperplazi, malignite,

koagülasyon bozuklukları veya endokrin bozukluklar ve ilaç kullanımı olabilir (10,11).

Kanama miktarını objektif olarak tayin etmek zordur. Alkalın Hematin Metodu ile pedlerin absorbe ettiği kan alkalın solüsyonda çözündürülerek fotometrik yöntemle ölçülebilir ancak pratik olmadığından kullanılmamaktadır. Biz bu çalışmamızda hastalara adet günlüğü tutturduk (12).

Menoraji tedavisi; 1. medikal; nonsteroid antienflamatuarlar, traneksamik asit, progestogenler (oral, enjektabl), kombine oral kontraseptifler, danazol, GnRH analogları (10).

2. invaziv yöntemler; histerektomi (vajinal, abdominal, laparoskopik), endometrial ablasyon ve rezeksiyon (laser, termal balon, mikrodalga, transservikal rezeksiyon (TCRE), kriyoterapi) (11).

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

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

Nonhormonal ilaçlar; nonsteroid antienflamatuarlar, antifibrinolitikler, etamsilat *Hormonal ilaçlar;* progestogenler; -siklik (noretisteron, medroksiprogesteron asetat, dihidrogesteron)

- progesteron içeren rahim içi araç (Mirena®)
- Uzun etkili progesteronlar; enjektabl, implant kombine oral kontraseptifler danazol, gestrinone, GnRH analogları (9)

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAID);

Prostaglandinlerin menstruel kanama mekanizmasındaki etkilerinin anlaşılmasıyla birlikte prostaglandin sentez inhibitörleri olan NSAID'lar menoraji tedavisinde 20 yıldır kullanılmaktadır. Menstruel kanamada, endometriumdan lokal olarak salgılanan prostaglandinler (pgE2, pgF2α), platelet aktive eden faktör,

endotelinler gibi pekçok sitokinler etkilidir. Sitokinler endometrial onarım ve angiogenesiste de rol oynarlar. Bu sitokinlerin oranlarının değişimi menstruel kanama miktarını değiştirir. Menorajisi olan kadınlarda endometriumda fibrinolitik aktivitenin ve plasminojen aktivatörlerin arttığı, platelet aktivatör faktör ve vasokostriksiyon yapan endotelinlerin ise azaldığı görülmüştür.

NSAID'lar endometriumda prostaglandin sentezini azaltarak kanamayı azaltır. Ayrıca analjezik özellikleri nedeniyle dismenore ve premenstruel semptomlarda da tedavi edici olduğundan hastalar için iyi bir seçenek olmuştur (12).

En sık kullanılanlar; mefenamik asit, naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, meklofenamik asit, diklofenak, indometazin ve aspirindir. Bunlardan en yaygın kullanılanı ise mefenamik asittir. NSAID'lar ile yapılan pek çok çalışmada menstruel kanamayı %20-50 oranında azalttıkları gösterilmiştir. DUK'ın yanı sıra, adenomiyozis, bakırlı rahim içi araç kullananlar ve koagülopatiye bağlı kanaması olanlarda da kanamayı azalttığı görülmüştür. Dismenore ve premenstruel şikayetleri de azalttığından hasta memnuniyeti yüksektir (13). Yan etkileri ise preparatın tipi ve dozuna bağlı olarak; abdominal rahatsızlık, bulantı, diare, gastrointestinal kanama, ülser, baş ağrısı, döküntü, alerjik reaksiyonlar, nadiren hemolitik anemi ve trombositopenidir. Mefenamik asit gastrointestinal yan etkileri en az olandır. Yan etki görülme sıklığı %10-59 arasındadır (9).

Antifibrinolitikler (Traneksamik asit);

Bir fibrinolizis inhibitörüdür. 10 yıl önce İngiltere'de hemoraji tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmıştır. . Menorajisi olan kadınların endometriumunda plasminojen aktivatörlerinin arttığının gösterilmesiyle fibrinolizis inhibitörleri kullanıma girmiştir. Traneksamik asit plasmin ve plasminojenin fibrine afinite gösteren bölgesi olan lizin bağlayıcı bölgeye sıkıca bağlanır ve plasmin ve plasminojenin fibrin molekülüne yaklaşmasını önleyerek fibrinin plasmin tarafından parçalanmasını inhibe eder. Oral, intramüsküler veya intravenöz olarak kullanılabilir. Etkin dozu erişkinlerde 1,5gr/gün (3gün) veya 1gr/gün (4 gün) adet esnasında şeklindedir. Etkisi doza bağımlıdır. 2 gr/gün'ün altındaki dozlar güvenlidir. Çeşitli çalışmalarda %47-54 oranında menstruel kanamayı azalttığı görülmüştür (14).

Bakırlı RIA kullanımına bağı kanamalarda da etkilidir. Yalnız menstruel kanama sırasında alınması önemli bir avantajdır (12).

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

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

Dünyada yaygın görüş; kontrasepsiyon ve hormon tedavisi istemeyen kadınlarda NSAID ve traneksamik asitin birincil tedavi seçeneğı olabileceğidir (9).

Etamsilat;

Platelet fonksiyonlarını düzelterek ve prostaglandin sentezini NSAID'dan farklı bir yolla azaltarak kapiller kanamayı durdurur. Etkin dozu 5 gün boyunca 500 mg/gün adet sırasında şeklindedir (12). Menoraji tedavisindeki etkinliğı farklı çalışmalarda oldukça değışken olmakla beraber %19-50 arasındadır. Diğeri tedavi yöntemleriyle kıyaslanan çalışmalarda diğeri bir üstünlüğü olmadığı ve etkinliğinin değışken olduğu görülmüştür ve bu nedenle kullanımı nadirdir (9).

Kombine oral kontraseptifler;

Menoraji tedavisinde kullanımı sık değıldir. Kontrasepsiyon için kullanan kadınlarda kanamayı azalttığına görülmüş üzerine menoraji tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (8). Siklik alındığında ovulasyonu inhibe eder. Eksojen hormonların etkisinde kalan endometrium ovulasyon olmayınca daha az proliferer olur ve böylece adet kanaması azalır. Menoraji tedavisinde kullanılanlar genelde yüksek doz östradiol içeren preparatlardır (örn.; 50µg etinil estradiol, 0,15 mg. mestranol). Ayrıca uterusu büyümüş veya myomu olanlarda ve T-spiral kullananlarda da kanamayı azaltır (9).

Menstruel kanamayı ortalama %45-85 oranında azaltır. Ayrıca dismenore ve premenstruel semptomları da geriletir, bu nedenle hasta memnuniyeti de yüksektir. Menorajisi olan ve kontrasepsiyon da isteyen hastalarda birinci seçenek olabilir. Ancak sigara içen 35 yaşından büyük kadınlar, Diabetes Mellitus, tromboembolik

hastalık, ailede arteriel hastalığı olanlar, migreni olanlar ve obes hastalarda kullanımı uygun değildir (9).

Yan etkileri; kusma, baş ağrısı, göğüslerde hassasiyet, lekelenme, kilo artışı, ödem, libido azalması, depresyon, deri reaksiyonları, kontakt lens kullananlarda rahatsızlık, fotosensitivite ve kloasmadır. Daha ciddi olanlar ise; tromboz, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hatta hepatik tümör olabilir. Yan etki sıklığı %30-40'dır (9).

Danazol;

17 α etinil testosteronun isoksazol derivesidir. Antiöstrojenik ve antiprogestogenik aktivitesi vardır. Siklus ortası FSH ve LH yükselmesini inhibe ederek ovulasyonu engeller. Ayrıca corpus luteumda steroidogenezi inhibe ederek hipoöstrojenik ve relatif androjenik bir ortam oluşturur ve endometrial proliferasyonu inhibe eder. Pek çok çalışmayla; Danazol'ün 50-400 mg/gün arasında değişen dozlarının menstruel kanamayı %21-99 oranında azalttığı gösterilmiştir. Kanamada azalma doza bağımlıdır. Ve tedaviden sonraki 2 ve 3. siklularda daha belirgindir. Yan etki ve etkinlik açısından optimal doz 200 mg/gün'dür. Düşük dozlarda irregüler kanama, yüksek dozlarda ise ciddi yan etki ve amenore oluşur. Ancak yan etki insidansı yüksektir. Yan etkiler hipoöstrojenemi ve hiperandrojenemiye bağlı; kas krampları, kilo artışı, sıvı retansiyonu, yorgunluk, göğüslerde küçülme, akne, ciltte yağlanma, kıllanma artışı, atrofik vaginit, sıcak basması, libido kaybı, emosyonel labilite, ses kalınlaşması, hirsutismus, kolesterol artışı, insülin resistansı ve yüksek dozlarda klitoral hipertrofidir. Bu ciddi yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanıma uygun değildir. Ancak tedaviye yanıt alınamayan vakalarda kısa süre için kullanılabilir (9).

Gestrinone;

Sentetik 19 nortestosteron derivesidir. Menorajideki etkisi Danazol'le aynıdır. Gonadotropin sekresyonunun baskılayarak ovulasyonu inhibe eder. Amenore ve endometrial atrofi oluşturur. Endometriozis'te de kullanılmaktadır. İngiltere'de yalnız bunun için lisans almıştır. Menstruel kanamayı ortalama %79 azaltır. Etkin doz; haftada 2 defa 2,5 mg (5 siklus) şeklindedir. Yan etkileri; akne, sıvı retansiyonu, hirsutismus, ses kalınlaşması, libido azalması ve göğüslerde küçülmedir.

danazol'den 5 kat daha pahalıdır. Bu nedenlerle menoraji tedavisinde birinci seçenek değildir (9).

GnRH analogları;

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

Menstruel kanamayı %90'dan fazla azaltır (15).

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

GnRH analogları da yüksek ve ciddi yan etkileri ve pahalı olmaları nedeniyle menoraji tedavisinde birinci seçenek değildir (9).

Progestagenler;

Siklik progestogenler son 30 yıldır DUK tedavisinde en popüler seçenektir. İlk ve en sık kullanılanı ise norethisterondur. İki tedavi protokolü vardır; kısa ve uzun. Kısa süreli kullanımda siklusun 16-25. günleri arası 5-10 mg norethisterone günde 3 defa şeklinde, uzun süreli kullanımda ise siklusun 5-25. günleri arası 5-10 mg. günde 3 defa şeklindedir. Çalışmalar kısa süreli protokolün etkinliğinin düşük olduğunu göstermiş, bu nedenle uzun süreli protokol tercih edilmektedir.

Çeşitli çalışmalarda ortalama %36-50 oranında kanamayı azalttığı gösterilmiştir (16). Progestagenlerin etki mekanizması; endometriumda östrojen ve progesteronu down regüle ederek endometrial parakrin mekanizmayı inhibe etmesidir. Tedaviye başlanan siklusa etkisi az iken 2.,3., sikluslarda belirgindir. Çalışmalarda bazı hastalarda beklenenin aksine kanamayı artırdığı görülmüş ve bu hastaların ovulatuar siklusları olan DUK'lı kadınlar olduğu fark edilmiştir. Yani progestagenler ovulatuar sikluslu DUK'da kanamayı artırır (16,17).

Yan etkileri; premenstruel sendrom benzeri durum; şişkinlik, ödem, göğüslerde hassasiyet, kilo artışı, bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk, depresif ruh hali, akne,

hirsutismus, kolesterolde yükselme ve nadiren anaflaksidir. Uzun dönem kullanımda irregüler kanama ve lekelenme yaptığı görülmüştür. Yan etki görülme sıklığı mefenamik asit ve traneksamik asit ile aynıdır (%20-40).

Oral progesteronlar popüler olarak kullanılmalarına rağmen etkinlikleri beklenenden düşüktür. Sistemik dolaşıma geçtiklerinden yan etkileri nispeten yüksektir ve ovulatuvar sikluslarda kanamayı artırır. Uzun süreli kullanımlarda hergün ilaç alınması gerekliliği hasta uyumunu oldukça azaltır ve bizim çalışmamızda da ilacı bırakmanın en sık nedenidir. Çalışmamızın konusu olan Levonorgestrelli RIA ile oral norethisteron'un karşılaştırılması Tartışma bölümünde detaylı olarak anlatılacaktır (16,17).

Uzun etkili progestagenler;

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

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

Yan etkileri nedeniyle hastaların %20-50'si 1 yıl sonunda ilacı bırakır. Bu yan etkiler; irregüler kanama, kilo artışı, göğüslerde hassasiyet, libido azalması, vaginal kuruluk ve depresif ruh halidir. Ayrıca 5 yıl içinde kemik dansitesinde azalma yaptığı ve lipid profilini olumsuz yönde etkilediği de görülmüştür (11,17).

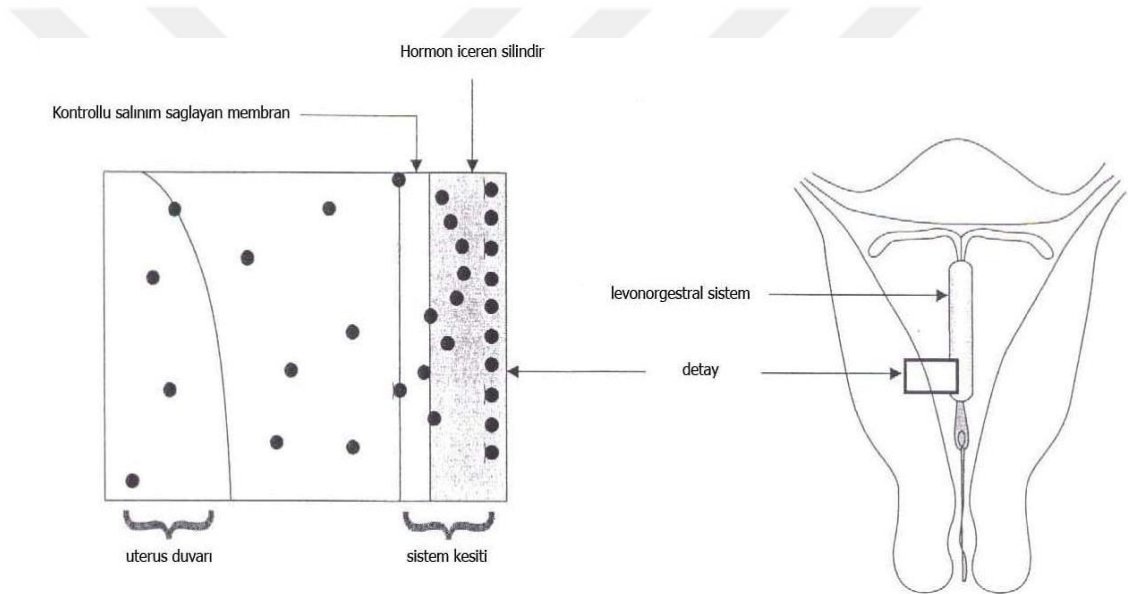
Lokal etkili progesteronlar;

Endometriumda lokal progesteron salgılayarak atrofi oluştururlar. İlk kullanılan lokal progesteron salgılayan rahim içi araç günde 65 µg. Progesteron salgılayan ve toplam 38 mg. Progesteron içeren Progestasert'tir®. Progestasert, 1976'da ABD İlaç ve Gıda Dairesinin (FDA) onayını almış ve kullanılmaya başlanmıştır. Kontrasepsiyon süresi 1 yıldır. Ancak yüksek ektopik gebelik riski nedeniyle 2001 yılında kullanımı durdurulmuştur. Levonorgestrel salgılayan RIA (Mirena®) 1990'da üretildiği ülke Finlandiya ve 2000'de ABD'de FDA onayını almıştır. Lerias OY (Turku Finlandiya) tarafından üretilmekte ve 102 ülkede

kontrasepsiyon,98 ülkede menoraji ve 87 ülkede hormon replasman tedavisinde kullanılmaktadır (11,17).

MIRENA

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



Şekil 1: Levonorgestrel İçeren Rahim İçi Aracın Etki Mekanizması

Levonorgestrel 19 nortestosteron progestindir. Oral kontraseptiflerde ve hormon replasman tedavisinde progestin kompanenti olarak ya da tek başına kontrasepsiyon için minipill ve subdermal implantlarda kullanılır. Polidimetilsiloksane in vitro lokal ya da sistemik toksisitesi olmadığı gösterilmiş biyo uyumlu bir materyaldir. Benzer materyal protezlerde ve kontraseptif implantlarda (örn: norplant) kullanılıyor. Mirena'nın önerilen kullanım süresi 5 yıldır (18). Mirena son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biridir. Başlangıçta sadece kontrasepsiyon için önerilmişken çeşitli klinik durumlarda geniş ve başarılı kullanım alanı bulmuştur. Levonorgestrelli RIA (LNG-IUS); güvenli, etkili,

uzun süreli bir kontraseptif araçtır. Ayrıca normal periyodlu ve menorajili kadınlarda menstruel kan kaybını azaltır. Adenomyosis ve endometriosis gibi benign jinekolojik hastalıkların tedavisinde ve kombine hormon replasman tedavisinde progestin komponenti olarak kullanılır. Kontraseptif amaçla kullanılan birçok hormonal yöntemin etki yolu ovulasyon inhibisyonudur. Preparatlardaki aktif maddeler, steroidler veya diğer hormonlar organizmadaki hedef dokulara sistemik dolaşım yoluyla ulaşırlar. Bu yüzden oral kontraseptiflerde, genellikle sabit ovulasyon baskılanmasına dayanan aylık enjeksiyonlar ve implantlarda steroidler hedef dokulara etkili olabilecek miktarlarda verilmelidir. Steroidal yan etkiler vücutta her yerde görülebilir. Bu yan etkiler yöntem bırakılmasının en sık nedenidir. LNG-IUS geliştirildiğinde ovulasyonu inhibe edebilecek düzeydeki levonorgestrel miktarının kontraseptif etkinlik için gerekli olmadığı görülmüştür. Çok düşük doz levonorgestrel kontrasepsiyon için yeterlidir, çünkü steroid doğrudan hedef dokulara, endometrium ve servikal kanal mukozasına salınır. Sistemik dolaşıma karışan küçük miktarlar over fonksiyonunun etkilemez ve steroid al yan etkiye neden olmaz. Uterus boşluğuna salınan günlük düşük doz, sadece endometriumda yüksek ve sabit levonorgestrel konsantrasyonu oluşturur. Bu dokulardaki sabit konsantrasyonlar sistemik etkili yöntemlerle elde edilenden çok yüksektir. Takıldıktan 15 dk. sonra kanda levonorgestrel tespit edilebilir. Maksimum plazma konsantrasyonu 175-1589 nmol/lt. 'dir ve takıldıktan sonra 1-2 sa içinde bu dozlara ulaşılır. 3 ay sonra ortalama plazma konsantrasyonu 142±46 ng/lt., 2 yıl sonra ise 81±22 ng/lt.'dir. Bu değerler levonorgestrel içeren implant ve progestogen mini-pillere kıyasla oldukça düşüktür (19,20). Levonorgestrel dolaşımında güçlü bir şekilde seks hormon bağlayan globulin'e bağlanır. Endometriumdaki konsantrasyonu plazmadakinin 1000 katıdır (19).

LNG-IUS'nın yerleştirilmesi;

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

yerleştirilmesi için eğitim gereklidir. Çünkü diğer RIA'lerden farklıdır. İçinde kendi yerleştiricisi vardır ve kullanımı pratik gerektirir. Bütün endometriumu baskılamak için ve bütün endometrial doku üzerine steroid verebilmek için aracın fundusa doğru bir şekilde yerleştirilmesi gerekir. Bu birçok terapötik endikasyon için gereklidir. Gerektiğinde paraservikal lokal anestezi yapılabilir ve servikal kanalın 5 mm.'ye kadar genişletilebilir. Vaginal veya oral misoprostol yerleştirilmeden 10-12 sa. önce 200 µg.'lık tabletler paraservikal anestezi ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Araç, servikal kanaldan geçiş sırasında yerleştirme tüpü içindedir. Tüpün ucu servikal kanalın internal osunu geçtikten sonra aracın yan kolları ayrılır. Kollarının açılmaya başlaması 15-30 sn. alır ve sonra araca yavaşça fundusa doğru pozisyon verilir. Mirena'nın ultrason ile fark edilmesi eğitim gerektirir çünkü rezervuar ultrasonografik olarak neredeyse görünmezdir, sadece gölgesi görülebilir. Yerleştirmeye ilgili pelvik enfeksiyonlar, yerleştirmeden önceki servikal enfeksiyonları tedavi ederek ve aseptik yerleştirme teknikleri kullanarak önlenabilir. Yan kollar uterus boşluğunda çok yüksekte ayrılırsa açılmazlar ve aracı ileri itmek myometriumu penetrasyona yol açabilir. Sonraki birkaç ayda uterus kontraksiyonları aracı myometrium veya periton boşluğuna doğru itebilir. Sonuç olarak levonorgestrel uterus boşluğuna doğru salınımı yetersiz kalır. Bu da kontraseptif etkinlik ve diğer etkilerini azaltır. Kanama artışı ve hatta ektopik gebelik oluşabilir.

Biyolojik etkileri;

Serviks; Mirena uygulamasını takiben servikal mukusun daha visköz hale geldiği ve sperm penetrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (21).

Endometrium; uterusda lokal levonorgestrel salınımı endometriumda hızlı ve dramatik değişikliklere neden olur. Morfolojik özellikler stromanın yüksek oranda desidualizasyonu ile birlikte lökosit infiltrasyonu, atrofik glandüler yüzey epitelyumu ve damarlanmada değişikliklerdir. Epitelyal glandların sekretuar aktiviteleri kaybolur ve endometriumun proliferatif aktiviteleri inhibe olur. Bu endometriumun fonksiyonel tabakasında incelmeye ile sonuçlanır. LNG-IUS'nın takılmasından sonraki ilk aylarda sekretuar görünümde olan endometrium desidualize olmuş stromanın arasında hala görüne de bir ay sonra siklik aktivitede belirgin bozulma olur (21). 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 (22). Lökosit infiltratı endometriumda rahim içi araç varlığının bir özelliğidir ve genelde beraberinde fokal nekroz alanları vardır (22).

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

Levonorgestrel ayrıca endometriumda lokal olarak insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan proteini artırır ve insülin benzeri büyüme faktörü azalır. Ayrıca östrojenin mitojenik aktivitesini durdurur. Plasminojen aktivatör inhibitörü azaltır. Progesteron reseptörlerini azaltan glycodelin A yapımını artırır. Böylece sitokinler yoluyla da kanamayı durdurucu özelliği vardır. En az 4 yıl Mirena kullanımı sonucu endometrial mikropolipler ortaya çıkabilir. Bunlar sonradan oluşan kanamalara neden olabilirler (23).

Overler; levonorgestrelin günlük 50 µg.'lık dozu ovulasyonu inhibe eder. LNG-IUS'dan salgılanan günlük 14 µg.'lık doz over fonksiyonlarını etkilemez. Ancak levonorgestrelin gonadotropin sekresyonunu azaltarak folikül büyümesini durdurduğu ve böylece bazı hastalarda ovulasyonun olmadığı görülmüştür (24). Kist oluşumunun bir diğer açıklaması da ovulasyonun parsiyel baskılanması ve oluşan foliküllerin çatlamayarak persiste etmesidir. Bu da LNG-IUS kullanan bazı kadınlarda over kisti oluşumu ve anovulasyonu açıklar. Levonorgestrel hipotalamohipofizer aksın çalışmasını değiştirerek anovulasyona neden oluyor olabilir. Hastaların %85' inde ovulatuar sikluslar görülür. Ancak overde; normal ovulatuar siklus, östradiol üretiminin engellendiği anovulatuar siklus, foliküler aktivitenin ve östradiolün arttığı anovulatuar siklus veya luteal fazın kısaldığı anovulatuar sikluslar da görülebilir.

Mirena'nın klinik kullanımı;

Kontrasepsiyon; kontraseptif özelliği tüm diğer yöntemlerden yüksektir. Avrupa çok merkezli çalışmasında 5 yıl boyunca Danimarka, Hollanda ve İsveç'teki kliniklerde 1138 kadında hiç gebelik gözlenmemiştir (25).

LNG-IUS'nın kontraseptif etkisinden tek bir mekanizma sorumlu değildir.

Ovulasyon inhibisyonunun önemli olmadığı düşünülmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada ilk 1 yıllık kullanım sürecinde %85 kadında ovulatuvar sikluslar bildirilmiştir (26). Mirena'nın kontrasepsiyondaki başarısı tüm yaş gruplarında aynı ve yüksektir. Oysa ki sterilizasyon dahil tüm diğer yöntemlerde genç kadınlarda başarı düşüktür. Diğer önemli bir nokta da ektopik gebelik oranlarının çok düşük olmasıdır. Copper-T ve Nova-T ile 6/100 olan ektopik gebelik oranı LNG-IUS'da 0,02-0,03/100 olarak bulunmuştur. Tek bir gebelik bile gözlenmeyen birçok çalışma vardır (25). Ektopik gebelik oranının düşük olmasının nedeni LNG-IUS'nın implantasyonu değil fertilizasyonu engellemesidir. Levonorgestrel uterus içi salınımı hedef dokularda, endometrium ve servikal kanal mukozasında güçlü bir lokal etkiye sahiptir. Endometriumda, baskılanma ve antiproliferatif etki görülür. Servikal mukus kalınlaşır ve geçirgenliğini kaybeder. Proliferatif ve sekretuar endometrium oldukça aktif bileşikler üretir (örn; prostaglandinler, östrojen ve östrojen- progesteron kaynaklı büyüme faktörleri ve diğer biyoaktif peptidler). Endometrium baskılandığında bu bileşiklerin üretimi durur. Diğer yandan, progesterin, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein 1 (IGFBP-1) gibi proteinlerin sentezini uyarır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF-1 ve IGF-2) endometriumda steroid hormon etkilerini organize ettiklerine inanılmaktadır. Postmenapozal östrojen replasman tedavisi sırasında endometriumun korunması veya kontrasepsiyon amaçlı LNG-IUSkullanan kadınların desidualize endometriumlarında IGFBP-1 için güçlü stoplazmik boyanma fark edilmiştir. Bu bulgular IGF-1 etkisinin IGFBP-1 tarafından baskılanmasının, LNG-IUS'ın endometriumdaki progesterinve antiöstrojenik etkilerinin moleküler mekanizmalarından biri olabileceğini göstermektedir.

Menoraji; Mirena 98 ülkede menoraji tedavisinde kullanılmaktadır. Bu konuda tüm dünyada birçok çalışma yapılmış ve LNG-IUS takılmasından 3 ay sonra kan

kaybının ortalama %86, 1 yıl sonra %97 oranında azaldığı birçok klinisyen tarafından gösterilmiştir (18). Menoraji perimenapozal çağıdaki kadınlarda en sık Histerektomi nedenidir. Bu hastaların büyük bir kısmı erken menapoza girmektense konservatif tedaviyi denemek istemektedirler. LNG-IUS en fazla bu yaş grubundaki hastalarda memnuniyet verici bir tedavi olarak nitelendirilmiştir. Mirena'nın Histerektomi ile etkinlik, hasta memnuniyeti ve maliyet açısından karşılaştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır (27). Yapılan maliyet çalışmalarında LNG-IUS'nın Histerektomi'den 3 kat daha ucuz olduğu gösterilmiştir (28). Uygulama sonrası ilk 3 aylık dönemde endometrium laktasyonel amenoredekine benzer, ince, inaktif epitelyume dönüşür fakat stromada yoğun bir desidualizasyon vardır. Endometrial kalınlık, luteal fazda ilk 3 ayda 11 mm'den 4,5 mm'ye düşer ve bu sınırdan kalır (29). Endometrium süpresyonu, uygulama sonrası siklularda menstruel kanama miktarı ve kanama günlerinde %75'den daha fazla bir azalmaya neden olur. Yapılan ilk randomize çalışmada, ilk yılda kadınların %90'ı menstruel kanama miktarında ve %30'u dismenore semptomlarında azalma bildirmişlerdir (30). Son 90 günde hiç kanamanın olmaması olarak tanımlanan amenore, ilk yılın sonunda kadınların %20-35'inde görülmektedir (31). Son 90 günde birkaç gün kanama olarak tanımlanan oligomenore ise daha az rapor edilmektedir. Endometriumun, salınan progestin tarafından tümüyle aynı şekilde etkilendiğinden emin olmak için, doğru fundal pozisyon gereklidir. Bu aynı zamanda, endometriumdaki kuvvetli biyoaktif ajanların üretiminin durmasından kaynaklanan terapötik ve nonkontraseptif etkilerden yararlanma ve ekspulsiyonun engellenmesi açısından da önemlidir. Kanamayı azaltmasının yanısıra LNG-IUS dismenore ve premenstruel şikayetleri de azaltmaktadır. Mirena takılan hastaların %80'inde dismenore ve premenstruel semptomların azaldığı görülmüştür.

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

Hormon Replasman Tedavisi (HRT); 87 ülkede hormon replasman tedavisinin komponenti olarak kullanılmaktadır. Östrojen replasman tedavisi alan kadınların endometrial hiperplazi ve neoplaziye karşı korunmak amacıyla progestinleri de kullanmaları gereklidir. Östrojen replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda intrauterin levonorgestrel uygulamasının 6. Ayında endometrial hiperplaziye karşı tam koruma sağlandığı ve endometrium süpresyonunun 5 yıla kadar sürdüğü görülmüştür (32).

Tamoksifen tedavisinde; meme kanserli hastalarda tamoksifenin 2 yıldan fazla kullanımı, endometrial hiperplaziye neden olur. Tamoksifen kaynaklı hiperplazi için alternatif bir tedavi, lokal progesteron ile endometrial dokuyu östrojene yanıtızsız hale getirmektir. Bu amaçla kullanılan oral progestagenler, hasta uyumunun az olması ve sistemik yan etkiler nedeniyle sık kullanılmamaktadır. Lokal olarak uygulanan bir progestagen uterusda yüksek, sistemik dolaşımda düşük konsantrasyonda olacağından yan etkiler de azalır. Buradan yola çıkılarak tamoksifen kullanan meme kanserli hastalarda LNG-IUS takılarak östrojenin hiperplazi yapıcı etkisinin önlenmesi planlanmıştır. Yine de bu endikasyonla kullanım için yeterince çalışma yoktur ve rutin kullanımda değildir (33).

Endometriozis; Menorajisi olan kadınlarda dismenore ve premenstruel semptomları da azalttığına görülmüşü üzerine LNG-IUS endometriozis tedavisinde de denenmiştir (34). Birçok çalışmada LNG-IUS takılan hastalarda endometriozis odaklarında gerileme Laparoskopik olarak gösterilmiştir. Bu hastalarda CA-125 düzeyleri de anlamlı olarak düşmüştür (34). Sonuçta LNG-IUS endometriozis tedavisi için de iyi bir seçenektir ancak rutin kullanım için daha fazla çalışma gereklidir.

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

LNG-IUS içeriğindeki levonorgestrel ile adenomiyosisteki ektopik odakları atrofiye uğratar ve semptomları azaltır. Birçok çalışmayla görülmüştür ki LNG-IUS adenomiyosis tedavisinde iyi bir alternatiftir (36).

Myoma uteri ve endometrial hiperplazi; Myom oluşumunun patofizyolojisinde östrojenin yanı sıra; progesteron, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve epidermal growth faktör etkilidir. Levonorgestrel, daha önce de bahsedildiği gibi östrojenin mitojenik aktivitesini durdurmanın yanı sıra epidermal growth faktör ve insülin benzeri büyüme faktörünü de azaltarak endometrial dokuyu atrofiye uğratar. Endometrial hiperplazi ve myom tedavisinde bu mekanizmayla etkili olduğu sanılmaktadır (36). Ayrıca Mirena uterin arter kan akımını azaltarak myomun küçülmesini sağlar. Özellikle opere olması mümkün olmayan veya fertilitasını korumak isteyen kadınlarda LNG-IUS, seçilmiş vakalarda myom ve endometrial hiperplazide iyi bir seçenektir (36). Yine de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Adenomyozis, myoma uteri ve endometrial hiperplazilerde oral medroksiprogesterone ve depo medroksiprogesterone 'da tedavi amaçlı kullanılır. Ancak etkinlik için gereken yüksek dozlar sistemik yan etki nedeniyle hastaların tedaviyi bırakmasına neden olur. Etki mekanizması lokal levonorgestrel gibi değildir. Yüksek doz progesteron ovulasyonu inhibe ederek endometriumu atrofiye uğratar ki bu da tercih edilmez. Myomların tedaviye yanıtı için submukozal olmamaları gerekir. Kavite içine baskı yapan myomlar LNG-IUS'nın pozisyonunu ve etkinliğini azaltır, hatta kanamayı artırabilir.

Metabolik etkileri;

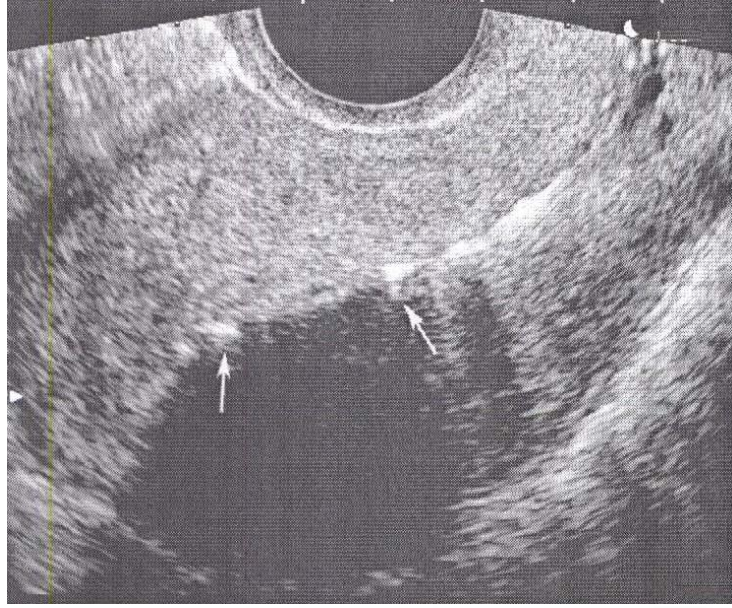
Lokal olarak salgılanan günlük 14 µg levonorgestrelin dolaşıma karışan miktarı çok düşüktür. Bu nedenle steroid hormondan kaynaklanan metabolik değişiklikler anlamlı değildir. 12 ay takip edilen hastalarda LNG-IUS'nın karbonhidrat, lipid metabolizması, koagülasyon mekanizması ve karaciğer enzimleri üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür. Serum testosteron ve insülin düzeyleri de etkilenmemiştir. Yalnızca 1 yılın sonunda tansiyonda istatistiksel anlamlı olmayan bir artış ve 300-500 gr. kilo artışı gözlenmiştir (37). Sonuçta denilebilir ki Levonorgestrel lipid profilini anlamlı etkilemez. Glukoz metabolizmasına etkisinin incelendiği bir çalışmada, serum glukoz ve insülin miktarı değişmemiş, daha az insülin duyarlılığına sebep olduğu görülmüştür (38). Kemik üzerine etkisi konusunda levonorgestrel ile

2,5 mg medroksiprogesteron asetat karşılaştırılmış ve levonorgestrelin femur boynunda mineral yoğunluğunu daha fazla arttırdığı görülmüş (38). LNG-IUS uygulamasının ilk aylarında sıkça görülen diğer hormonal yan etkiler; akne, göğüslerde gerginlik ve hassasiyet, hirsutismus, baş ağrısı, depresif hali ve şişkinliktir (28). Bu etkiler ilk 6 aydan sonra kaybolur.

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

Yan etkiler

Kanama paterni değişikliği ve overde folikül kisti oluşumu %10 hastada görülen en sık yan etkilerdir. LNG-IUS ilk 3-6 ayda %45,6 oranında lekelenme şeklinde kanama yaparken, 6. aydan sonra %20-35 hastada amenore görülür (31). Lekelenmeyi mekanizması; levonorgestrelin endometrial anjigenezisi 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 (31). LNG-IUS'nın ilk kullanım aylarında folikül kisti insidansı %12-30 olarak bildirilmiştir. Bu kistler 3 cm'yi geçmeyen, basit, ağrı yapmayan ve kendiliğinden kaybolan kistlerdir (18,20). Kistlerin oluşum mekanizması; ovulasyonun parsiyel süpresyonu sonucu ovaryan folikülün gelişimi ancak çatlayamayarak 1-2 ay persiste etmesidir (18). RIA'nın mekanik etkilerine bağlı, pelvik ağrı ve perforasyon nadirdir. Aracın ilk takılması ve sonrasındaki 1 ay içinde pelvik ağrı görülme oranı %18 iken daha sonra bu şikayet tamamen kaybolmuştur. Mirena'ya bağlı yabancı cisim reaksiyonu ve enfeksiyon görülmemiş, hatta Mirena'nın PID riskini oral kontraseptifler kadar azalttığı görülmüştür. Bunun nedeni levonorgestrelin servikal mukusu kalınlaştırarak assendan geçişi önlemesidir. Genel olarak yan etkilerin oranına bakıldığında en sık yan etkinin %60'a varan oranla oligomenore ve amenore, lekelenme, sonra sırasıyla mastalji, over kisti ve kilo artışı olduğu görülür (18).



(Mirena'nın USG görüntüsü)



(Mirena'nın ayakta direkt batın grafisindeki görüntüsü)

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma, 30. 11. 2011-31. 12. 2013 tarihleri arasında, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. 32-50 yaş arası 192 gönüllü kadın dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri; menorajisi olan, 30-50 yaş arasında, uterus boyutları 10 gebelik haftasından küçük ve submukozal myom ya da polipi olmayan, alınan endometrial biyopsi sonucu malignite veya atipik hiperplazi gelmeyen, çocuk isteği olmayan, çalışmaya katılmaya gönüllü kadınlar.

Çalışmaya alınmama kriterleri; sebebi bilinmeyen vaginal kanaması olan, over ve meme dahil jinekolojik kanser öyküsü olan, karaciğer hastalığı, Diabetes Mellitus gibi kronik hastalığı olan, PID ve son 3 ay içinde geçirilmiş septik abort öyküsü olanlar, uterus boyutları 10 gebelik haftasından büyük veya submukozal myom veya polipi olanlar, biyopsi sonucu malignite şüphesi olanlar ve çocuk isteği olanlar olarak belirlendi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onay formları imzalatıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı.

Hastaların jinekolojik öyküleri detaylı bir şekilde sorgulandıktan sonra genel fizik muayene ve pelvik muayeneleri yapıldı. Alt genital sistem enfeksiyonu olanlar antibiyotikle tedavi edildi. Uterus, adneksler ve endometrial kalınlık transvaginal USG ile aynı kişi tarafından değerlendirildi. Kalınlık ölçümü aynı kişi tarafından uzun eksende en geniş ön-arka çap ölçülerek yapıldı. Endometrial biyopsi Pipelle ile lokal anestezi gerekmeden yapıldı. Patolojik değerlendirme hastanemiz patoloji

laboratuvarında yapıldı. Hastalardan ayrıca Hemogram, tam biyokimya için de kan alınarak sonuçlar kaydedildi.

Hastalardan kanama şikayetlerinin yaşam kalitesine etkilerinin ve tedavi sonrası memnuniyetin derecelendirildiği SPF-36 anketini ilk visit ve 6 ve 12. aylarda doldurmaları istendi.

Hastalardan kanama şikayetleri ve tedavi sonrası memnuniyetleri hakkında bilgi alındı. Ayrıca adet kanama miktarını laboratuvar koşullarında ölçme imkanımız olmadığından adet günlüğü tutmaları istendi. Subjektifliği azaltmak için hastalara devamlı aynı marka ped kullanmaları ve aynı miktarda kirlenince pedlerini değiştirmeleri önerildi. Normal menstrüel kan kaybı ve menoraji arasındaki farkı görmek için, Janssen ve arkadaşları tarafından tanımlanan basit görsel bir teknik kullanıldı (105). Menstrüel kan kaybı hakkındaki bilgi; kirlenme derecesini ölçen, resimsel çizim içeren formla yapılmıştı. Skor hesaplanırken hafif, orta, ağır kirlenmelere pedler için 1, 5, 20; tamponlar için 1, 5, 20 skorları verilmişti. Cut-off değer olarak 185 skor değeri kullanılmıştı. Menorajinin saptanmasında prediktif değeri %85 bulunmuştur.

Ped	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								

Şekil 2: Menstrüel Kan Kaybının Pedlerle Ölçümü

Hastalar iki gruba ayrılarak 97 hastaya LNG-IUS uygulanırken 95 hastaya oral progestagen verildi. LNG-IUS (Mirena) hastaneye etik kurul onayı ile aldırıldı. LNG-IUS siklusun ilk 10 günü aynı kişi tarafından uygulandı. Hiçbir hastada lokal veya genel anestezi ya da gerekmedi. Uygulama sonrası hastalar yarım saat dinlendirilip kanama kontrolü ve USG kontrolü sonrası profilaktik antibiyotik verilerek evlerine gönderildi. Diğer 30 hastalardan da oral norethisteron 15mg

(primolut-N® 5mg'lık tabletten günde 3 defa) siklusun 5-25. günleri kullanmaları istendi.

Her iki gruptaki hastalar 0,6,12. aylarda kontrole çağrıldı. Adet günlüklerini de getirmeleri istendi. Transvajinal USG ile araç kontrol edildi ve endometrial kalınlık yeniden ölçüldü. Hemogram tekrar edildi. SPF-36 anketi doldurularak tedavi hakkındaki görüşleri ve şikayetleri değerlendirildi. Yan etkiler detaylı olarak sorgulandı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi değerlendirmelerinde Paired Samples t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi değerlendirmelerinde de Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 30.11.2011--31.12.2013 tarihleri arasında 95'i (%49.5) Oral Progestan grubu, 97'si (%50.5) LNG-IUS grubu olmak üzere toplam 192 olgu ile yapılmıştır.

Tablo 1: Demografik Özellikler

	Min-Max (medyan)	Ort±SS
Yaş (yıl)	32-50	40,34±4,27
Gravida	0-5 (3)	3,32±1,27
Parite	0-5 (3)	2,48±0,98

Olguların yaşları 32 ile 50 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 40. 34±4. 27 yıldır.

Gravida sayısı 0 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 3.32±1.27, medyanı 3'tür. Parite sayısı da 0 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.48±0.98, medyanı 3'tür.

Tablo 2: Demografik Özelliklerin Tedavi Gruplarına Göre Değerlendirmesi

	Oral Progestan	LNG-IUS	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
*Yaş (yıl)	40,20±4,28	40,47±4,17	0,654
*Gravida	3,39±1,21 (3)	3,26±1,32 (3)	0,580
*Parite	2,54±0,93 (3)	2,42±1,03 (3)	0,466

*Student t test ⁺Mann-Whitney U test

Tedavi gruplarına göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tedavi gruplarına göre gravida sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

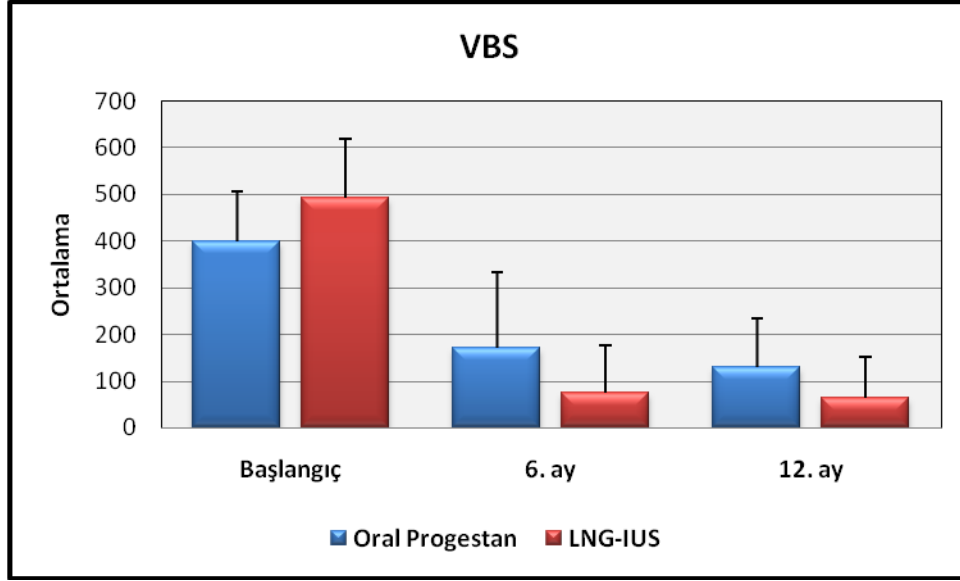
Tedavi gruplarına göre parite sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 3: VBS Değerlendirmesi

VBS	Tedavi		⁺ p
	Oral Progestan	LNG-IUS	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Başlangıç	400,21±105,58 (390)	491,86±126,02 (560)	0,001**
6. ay	169,92±163,13 (90)	73,95±103,36 (65)	0,001**
12. ay	129,91±104,06 (90)	64,21±86,91 (60)	0,001**
Başlangıç-6. Ay (%) değişim	-55,03±44,55 (-75)	-83,37±25,12 (-87,17)	0,001**
Başlangıç-12. Ay (%) değişim	-64,49±29,36 (-75,57)	-85,54±21,47 (-88,19)	0,001**
6. ay-12. Ay (%) değişim	23,89±166,02 (-11,1)	-13,21±6,33 (-12,5)	0,950
Başlangıç-6. Ay ⁺⁺ p	0,001**	0,001**	
Başlangıç-12. Ay ⁺⁺ p	0,001**	0,001**	
6. ay-12. Ay ⁺⁺ p	0,041*	0,001**	

⁺Mann-Whitney U test ⁺⁺Wilcoxon Sign test

*p<0.05 **p<0.01



Şekil 3: VBS Düzeyleri Dağılımı

Oral Progestan grubunun 6. ay ve 12. ay VBS düzeyleri LNG-IUS grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekken ($p<0.01$); LNG-IUS grubunun başlangıçtaki VBS düzeyleri Oral Progestan grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

LNG-IUS grubunun başlangıca göre 6. ay VBS düzeylerindeki düşüş oranı (%) Oral Progestan grubundaki düşüş oranından (%) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

LNG-IUS grubunun başlangıca göre 12. ay VBS düzeylerindeki düşüş oranı (%) Oral Progestan grubundaki düşüş oranından (%) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

Tedavi grupları arasında 6. aya göre 12. ayda VBS düzeylerindeki değişim düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Oral Progestan grubunda

Başlangıca göre 6. ayda VBS düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Başlangıca göre 12. ayda VBS düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

6. aya göre 12. ayda VBS düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

LNG-IUS grubunda

Başlangıca göre 6. ayda VBS düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Başlangıca göre 12. ayda VBS düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

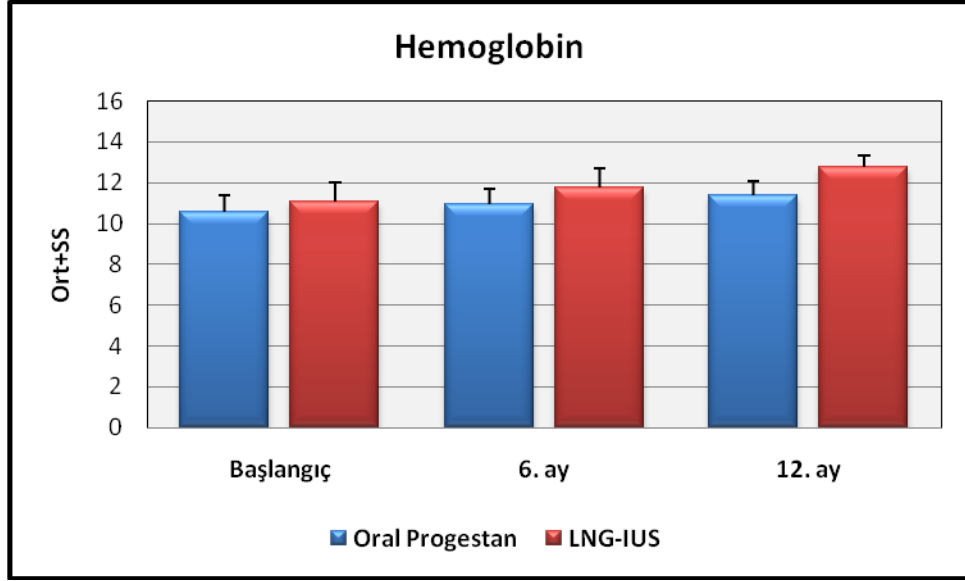
6. aya göre 12. ayda VBS düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Tablo 4: Hemoglobin Değerlendirmesi

Hemoglobin	Tedavi		P
	Oral Progestan	LNG-IUS	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
*Başlangıç	10,56±0,81	11,03±0,99	0,001**
*6. ay	10,97±0,77	11,74±0,96	0,001**
*12. ay	11,35±0,67	12,77±0,56	0,001**
+Başlangıç-6. Ay (%) değişim	3,83±10,55 (3,77)	7,62±10,65 (6,94)	0,031*
+Başlangıç-12. Ay (%) değişim	7,76±9,56 (7,31)	18,0±10,88 (17,99)	0,001**
+6. ay-12. Ay (%) değişim	3,57±8,86 (2,56)	9,66±8,39 (8,29)	0,001**
Başlangıç-6. Ay ⁺⁺ p	0,013*	0,001**	
Başlangıç-12. Ay ⁺⁺ p	0,001**	0,001**	
6. ay-12. Ay ⁺⁺ p	0,008**	0,001**	

*Student t test +Mann-Whitney U test ++Paired Samples t test

* $p<0.05$ ** $p<0.01$



Şekil 4: Hemoglobin Düzeyleri Dağılımı

LNG-IUS grubunun başlangıç, 6. ay ve 12. ay hemoglobin düzeyleri Oral Progestan grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

LNG-IUS grubunun başlangıca göre 6. ay hemoglobin düzeylerindeki artış oranı (%) Oral Progestan grubundaki artış oranından (%) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.05$).

LNG-IUS grubunun başlangıca göre 12. ay hemoglobin düzeylerindeki artış oranı (%) Oral Progestan grubundaki artış oranından (%) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

LNG-IUS grubunun 6. aya göre 12. ay hemoglobin düzeylerindeki artış oranı (%) Oral Progestan grubundaki artış oranından (%) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

Oral Progestan grubunda

Başlangıca göre 6. ayda hemoglobin düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Başlangıca göre 12. ayda hemoglobin düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

6. aya göre 12. ayda hemoglobin düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

LNG-IUS grubunda

Başlangıca göre 6. ayda hemoglobin düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Başlangıca göre 12. ayda hemoglobin düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

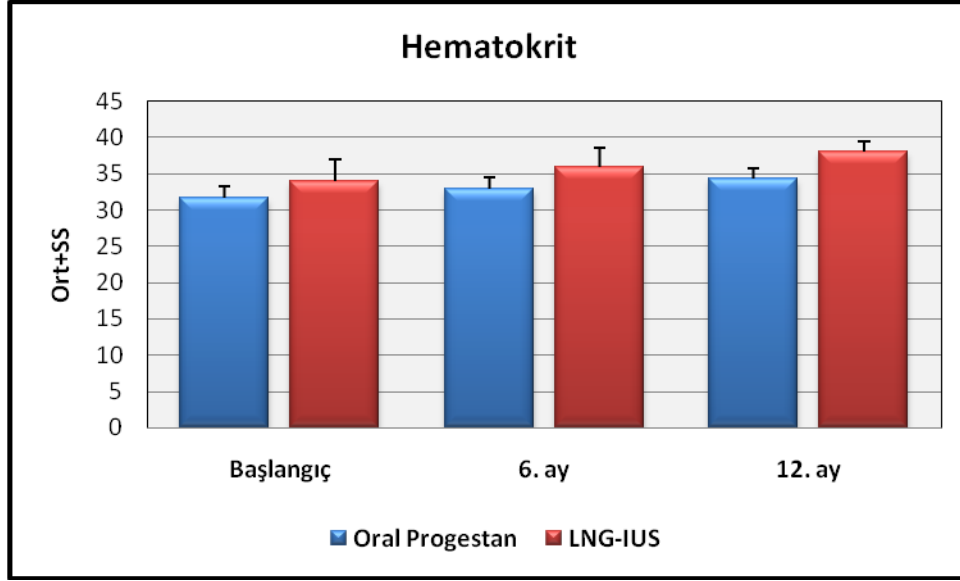
6. aya göre 12. ayda hemoglobin düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Tablo 5: Hematokrit Değerlendirmesi

Hematokrit	Tedavi		P
	Oral Progestan	LNG-IUS	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
*Başlangıç	31,60±1,60	33,99±2,94	0,001**
*6. Ay	32,91±1,51	35,94±2,49	0,001**
*12. Ay	34,23±1,46	37,99±1,37	0,001**
+Başlangıç-6. Ay (%) değişim	4,59±6,71 (3,45)	7,41±7,85 (6,46)	0,003**
+Başlangıç-12. Ay (%) değişim	8,57±7,09 (8,23)	14,41±9,05 (15,06)	0,001**
+6. ay-12. Ay (%) değişim	4,27±4,81 (4,37)	6,51±6,89 (6,03)	0,038*
Başlangıç-6. Ay ⁺⁺ p	0,001**	0,001**	
Başlangıç-12. Ay ⁺⁺ p	0,001**	0,001**	
6. ay-12. Ay ⁺⁺ p	0,001**	0,001**	

*Student t test +Mann-Whitney U test ++Paired Samples t test

* $p<0.05$ ** $p<0.01$



Şekil 5: Hematokrit Düzeyleri Dağılımı

LNG-IUS grubunun başlangıç, 6. ay ve 12. ay hematokrit düzeyleri Oral Progestan grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

LNG-IUS grubunun başlangıca göre 6. ay hematokrit düzeylerindeki artış oranı (%) Oral Progestan grubundaki artış oranından (%) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

LNG-IUS grubunun başlangıca göre 12. ay hematokrit düzeylerindeki artış oranı (%) Oral Progestan grubundaki artış oranından (%) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

Tedavi grupları arasında 6. aya göre 12. ay hematokrit düzeylerindeki artış oranı (%) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Oral Progestan grubunda

Başlangıca göre 6. ayda hematokrit düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Başlangıca göre 12. ayda hematokrit düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

6. aya göre 12. ayda hematokrit düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

LNG-IUS grubunda

Başlangıca göre 6. ayda hematokrit düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Başlangıca göre 12. ayda hematokrit düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

6. aya göre 12. ayda hematokrit düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Tablo 6: Menstrasyon Değerlendirmesi

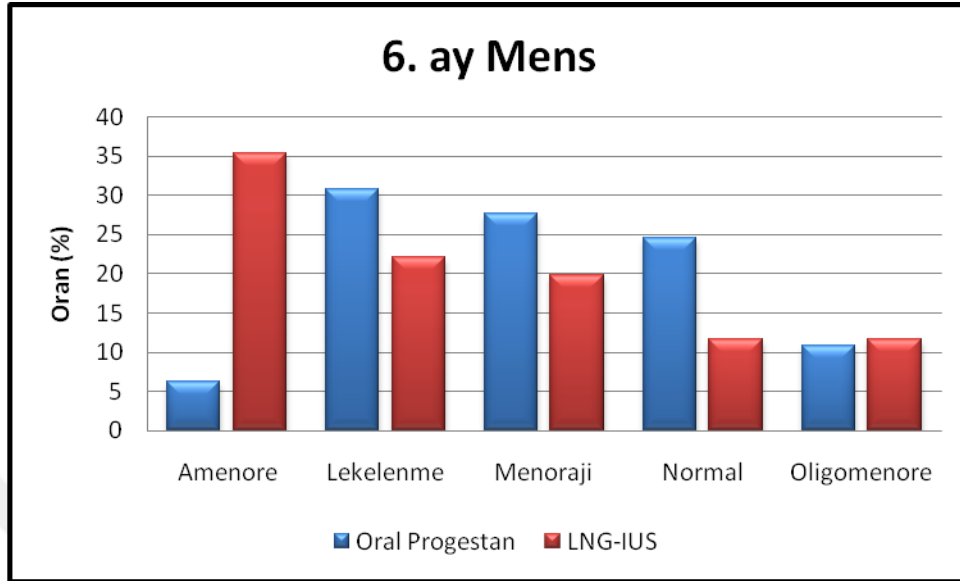
		Tedavi		P
Mens		Oral Progestan	LNG-IUS	
		n (%)	n (%)	
Başlangıç	Menoraji	95 (%100)	97 (%100)	1,000
6. ay	Amenore	4 (%6,2)	30 (%35,3)	0,001**
	Lekelenme	20 (%30,8)	19 (%22,1)	0,228
	Menoraji	18 (%27,7)	17 (%19,8)	0,253
	Normal	16 (%24,6)	10 (%11,6)	0,036*
	Oligomenore	7 (%10,8)	10 (%11,6)	0,869
12. ay	Amenore	3 (%5,3)	33 (%40,2)	0,001**
	Lekelenme	17 (%29,8)	11 (%13,4)	0,018*
	Menoraji	20 (%35,1)	10 (%12,2)	0,001**
	Normal	8 (%14,0)	13 (%15,9)	0,768
	Oligomenore	9 (%15,8)	15 (%18,3)	0,701

Ki-Kare test kullanıldı * $p<0.05$ ** $p<0.01$

Başlangıçta her iki gruptaki olguların tümünde menoraji görülmektedir.

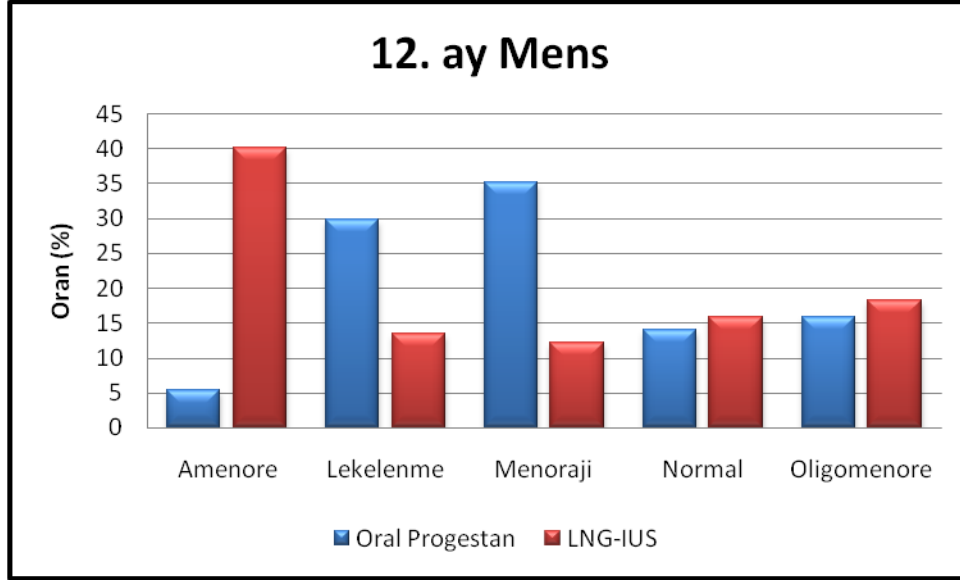
Tedavi gruplarına göre 6. ay menstrasyon durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. LNG-IUS grubunun 6. ayda amenore oranı (%35.3), Oral Progestan grubundan (%6.2) yüksekken ($p<0.01$), Oral Progestan grubunda normal durum (%24.6) görülme oranı, LNG-IUS (%11.6) grubundan

yüksektir ($p<0.05$). Menoraji, lekelenme ve oligomenore görülme oranları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



Şekil 6: 6. Ay Mens Dağılımı

Tedavi gruplarına göre 12. ay mensturasyon durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. LNG-IUS grubunun 12. ayda amenore oranı (%40.2), Oral Progestan grubundan (%5.3) yüksektir ($p<0.01$). Oral Progestan grubunda 12. ayda lekelenme (%29.8) oranı, LNG-IUS (%13.4) grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.05$). Oral Progestan grubunda 12. ayda menoraji (%35.1) oranı, LNG-IUS (%12.2) grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$). Normal ve oligomenore görülme oranları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



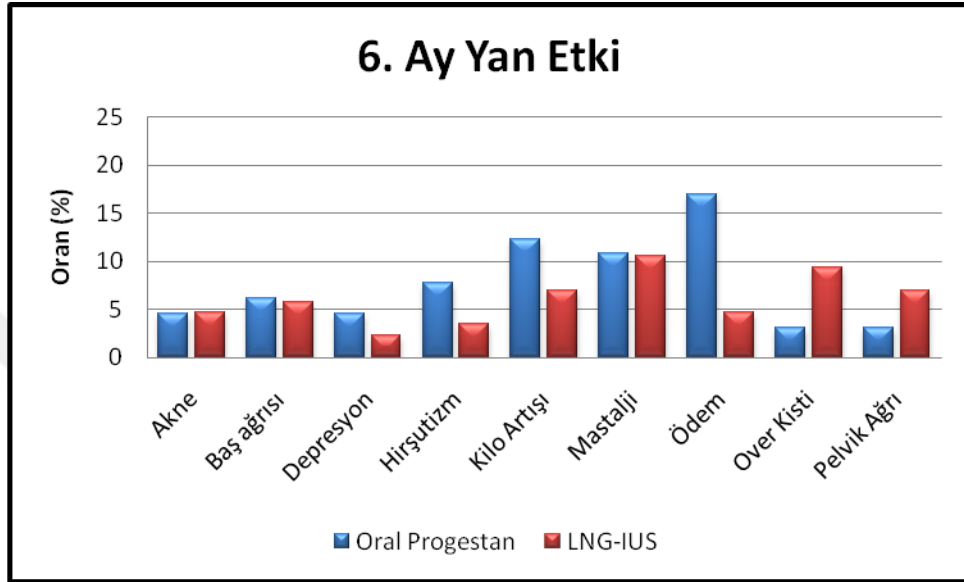
Şekil 7: 12. Ay Mens Dağılımı

Tablo 7: Yan Etki Değerlendirmesi

	Yan Etki	Tedavi		P
		Oral Progestan	LNG-IUS	
		n (%)	n (%)	
6. ay	Yok	20 (%30,8)	39 (%45,3)	
	Akne	3 (%4,6)	4 (%4,7)	1,000
	Baş ağrısı	4 (%6,2)	5 (%5,8)	1,000
	Depresyon	3 (%4,6)	2 (%2,3)	0,652
	Hirsutizm	5 (%7,7)	3 (%3,5)	0,291
	Kilo Artışı	8 (%12,3)	6 (%7,0)	0,263
	Mastalji	7 (%10,8)	9 (%10,5)	0,952
	Ödem	11 (%16,9)	4 (%4,7)	0,013*
	Over Kisti	2 (%3,1)	8 (%9,3)	0,189
	Pelvik Ağrı	2 (%3,1)	6 (%7,0)	0,467
12. ay	Yok	26 (%45,6)	62 (%75,6)	
	Akne	2 (%3,5)	2 (%2,4)	1,000
	Baş ağrısı	3 (%5,3)	2 (%2,4)	0,401
	Depresyon	5 (%8,8)	1 (%1,2)	0,042*
	Hirsutizm	3 (%5,3)	1 (%1,2)	0,305
	Kilo Artışı	5 (%8,8)	2 (%2,4)	0,123
	Mastalji	5 (%8,8)	3 (%3,7)	0,272
	Ödem	6 (%10,5)	1 (%1,2)	0,019*
	Over Kisti	1 (%1,8)	5 (%6,1)	0,401
	Pelvik Ağrı	1 (%1,8)	3 (%3,7)	0,644

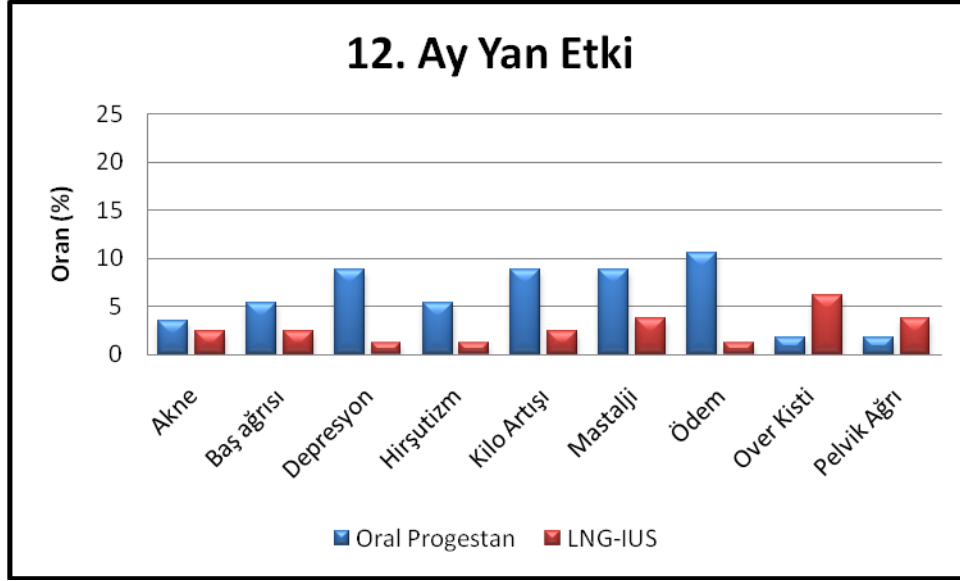
Fisher's Exact test kullanıldı *Pearson Ki-Kare test *p<0. 05

Tedavi gruplarına göre 6. ay yan etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.044$; $p<0.05$). Oral progestan grubunda 6. Ayda ödem görülme oranı (%16.9), LNG-IUS grubundan (%4.7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Tedavi gruplarına göre 6. ayda diğer yan etkilerin görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 8: 6. Ay Yan Etki Dağılımı

Tedavi gruplarına göre 12. ay yan etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.002$; $p<0.01$). Oral progestan grubunda 12. Ayda depresyon görülme oranı (%8.8), LNG-IUS grubundan (%1.2) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Oral progestan grubunda 12. Ayda ödem görülme oranı (%10.5), LNG-IUS grubundan (%1.2) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Tedavi gruplarına göre 12. ayda diğer yan etkilerin görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 9: 12. Ay Yan Etki Dağılımı

Tablo 8: Tedaviyi Bırakma Nedenlerinin Dağılımı

Tedaviyi Bırakma Nedeni		Tedavi	
		Oral Progestan	LNG-IUS
		n (%)	n (%)
6. ay	Tedaviye devam eden	65 (%68,4)	86 (%88,7)
	Pelvik ağrı	0 (%0)	3 (%3,1)
	Over kisti	0 (%0)	3 (%3,1)
	Mastalji	1 (%1,1)	4 (%4,1)
	Akne	0 (%0)	1 (%1)
	Düzensiz İlaç	22 (%23,2)	0 (%0)
	Hirsutismus	1 (%1,1)	0 (%0)
	Ödem	4 (%4,2)	0 (%0)
	Depresyon	2 (%2,1)	0 (%0)
12. ay	Tedaviye devam eden	57 (%87,7)	82 (%95,3)
	Pelvik ağrı	0 (%0)	1 (%1,2)
	Over kisti	0 (%0)	0 (%0)
	Mastalji	0 (%0)	2 (%2,3)
	Akne	1 (%1,5)	0 (%0)
	Düzensiz İlaç	5 (%7,7)	0 (%0)
	Hirsutismus	0 (%0)	1 (%1,2)
	Ödem	1 (%1,5)	0 (%0)
	Depresyon	0 (%0)	0 (%0)
	Baş ağrısı	1 (%1,5)	0 (%0)

6. ayda Oral Progestan grubundaki olguların 30'u (%31,6) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 22'si düzensiz ilaç kullanımı sebebiyle, 4'ü ödem

sebebiyle, 2'si depresyon sebebiyle ve 1'er olgu mastalji ve hirsutismus sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır. 12. ayda Oral Progestan grubunda kalan 65 olgunun 8'i (%12.3) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 5'i düzensiz ilaç kullanımı sebebiyle ve 1'er olgu akne, ödem ve baş ağrısı sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır.

6. ayda LNG-IUS grubundaki olguların 11'i (%11.3) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 3'ü pelvik ağrı, 3'ü over kisti, 4'ü mastalji sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır. 12. ayda LNG-IUS grubunda kalan 86 olgunun 4'ü (%4.6) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 2'si mastalji sebebiyle ve 1'er olgu pelvik ağrı ve hirsutismus sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi değerlendirmelerinde Paired Samples t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi değerlendirmelerinde de Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Anormal uterin kanamalar jinekoloji polikliniğinde en sık karşılaşılan şikayetlerin başında gelir. Menoraji kadınların sosyal hayatını olumsuz yönde etkileyen önemli bir klinik problemdir ve kadınlarda demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir (2,3,4,5).

Menorajisi olan kadınların çoğu reproduktif çağıdadır. Perimenapozal çağıdaki kadınlar için bile fertilitiyi ve uteruslarını korumak psikolojik açıdan önemlidir. Pekçok kadın bu nedenle öncelikle konservatif tedavileri tercih eder. Etkili çözüm üreten ancak geri dönüşümlü ve yan etkileri en az olan tedavi arayışı klinisyenleri bu alanda birçok araştırmaya yöneltmiştir. LNG-IUS jinekolojide son yıllardaki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmalar LNG-IUS'nın güçlü kontrasepsiyon etkinliğinin yanında; menoraji, endometrial hiperplaziler, hormon replasman tedavisi, endometriosis, adenomiyosis gibi klinik durumlarda da etkili tedavi sağladığını göstermiştir (3,4,39,40,41). Ayrıca dismenore, premenstruel semptomlar ve pelvik enfeksiyonlar üzerinde azaltıcı etkisi ve etkilerinin araç çıkarıldıktan sonra kaybolması ve endometrial atrofi gelişen kadınlarda bile 3 ay içinde menstruel siklusun yeniden başlaması önemli avantajlarıdır (40,41).

LNG-IUS uterusda lokal olarak etki ettiğinden daha az sistemik hormonal yan etki oluşturmakta ve endometriumda daha yüksek doza ulaşarak etkisi artmaktadır. Esas olarak etkisini endometriumda atrofi oluşturup östrojene cevabı azaltarak

gösterir. Yanı sıra levonorgestrelin prostaglandinler ve diğer sitokinler üzerinde azaltıcı etkisi de hem kanamayı azaltmada hem de dismenore ve premenstruel semptomları gidermede etkilidir (17).

Oral progestagenler 30 yıldır DUK'da en sık kullanılan ilaçlar olmalarına rağmen etkileri zayıftır. Özellikle 5-10 günlük düşük dozlu (5-10mg/gün) siklik tedavilerin etkinliği NSAID ve traneksamik asitten bile düşüktür. 5-25. günlerde 15 mg/gün'lük dozlar ise menstruel kanamayı %80-85 oranında düşürür ancak ovulatuar sikluslu kadınlarda kanamayı azaltmaz hatta artırabilir. Progesteronun etki mekanizması; endometrial östrojen ve progesteron reseptörlerini down regüle ederek, endometrial parakrin mekanizmaların değişimi ve ovulasyon inhibisyonu yoluyla kanamayı azaltmaktır (42,43,44). Ancak etkili olabilmeleri için gereken yüksek dozlarda sistemik hormonal yan etki insidansı da artar. Yan etkiler kullanılan progestagenin tipi, dozu ve kullanım süresine bağlıdır. En sık görülenler sırasıyla; kilo artışı, baş ağrısı ve göğüslerde gerginlik hissidir (40). Oral progesteronlarda asıl problem ise hasta uyumu ve tedaviye devamın oldukça düşük olmasıdır. Özellikle ülkemizde olduğu gibi düşük sosyokültürel düzeyi olan hasta popülasyonlarında ilacın düzenli kullanılması ve düzenli kontrollere gelme oranı çok düşüktür. Hastaların önemli bir kısmı ayda 20 gün boyunca hergün 3 defa ilaç almak istemez. Bu da ilacın etkinliğini azaltır ve lekelenme, kanama artışı gibi düzensiz ilaç kullanımına bağlı etkiler oluşturarak hasta uyumunu daha da düşürür. Değişik çalışmalarda oral progestagenlerle 1 yıllık tedaviye devam oranı ortalama %30-65'dir (42,43,44). Bizim bu çalışmamızda 6. ayda Oral Progestan grubundaki olguların 30'u (%31.6) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 22'si düzensiz ilaç kullanımı sebebiyle, 4'ü ödem sebebiyle, 2'si depresyon sebebiyle ve 1'er olgu mastalji ve hirsutismus sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır. 12. ayda Oral Progestan grubunda kalan 65 olgunun 8'i (%12.3) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 5'i düzensiz ilaç kullanımı sebebiyle ve 1'er olgu akne, ödem ve baş ağrısı sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır. 6. ayda LNG-IUS grubundaki olguların 11'i (%11.3) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 3'ü pelvik ağrı, 3'ü over kisti, 4'ü mastalji sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır. 12. ayda LNG-IUS grubunda kalan 86 olgunun 4'ü (%4.6) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 2'si mastalji sebebiyle ve 1'er olgu pelvik ağrı ve hirsutismus sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır.

Mirena 98 ülkede menoraji tedavisinde kullanılmaktadır. Bu konuda tüm dünyada birçok çalışma yapılmış ve LNG-IUS takılmasından 3 ay sonra kan kaybının ortalama %86, 1 yıl sonra %97 oranında azaldığı birçok klinisyen tarafından gösterilmiştir (17,18,36,44,45,46). Lethaby ve ark. 5 değişik grupta yaptıkları çalışmada Mirena'yı; NSAID, traneksamik asit, oral norethisteron ve danazol ile menoraji tedavisindeki etkisi açısından karşılaştırmışlar ve 3 ay sonunda Mirena grubunda kanama %94 azalırken bu oran oral norethisteron'da %83, traneksamik asit'te %44, NSAID (flurbiprofen) 'de %21, danazol'de %86 bulunmuştur (13). Mirena ile Transservikal Endometrial Rezeksiyon'un (TCRE) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise 1 yıl sonunda kanama miktarı Mirena ile %90, TCRE ile %98 azalmıştır (50). Bizim çalışmamızda Oral Progestan grubunun 6. ay ve 12. ay VBS düzeyleri LNG-IUS grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekken; LNG-IUS grubunun başlangıçtaki VBS düzeyleri Oral Progestan grubundan anlamlı şekilde yüksektir.

İdiopatik menorajili 30 yaşından büyük 39 Kanadalı kadını içeren, daha küçük çaplı, 12 ay süreli, prospektif, randomize, açık etiketli, bir çalışmada, resimli kan kaybı değerlendirmesiyle (başlangıçtaki PBAC puanı olan 100; 80 mllik kan kaybına karşılık gelmektedir) kanama miktarı tahmin edilmiştir. Çalışmaya uygun kadınlar LNG-IUS ya da 1 mg noretindron asetat ve 20 mikrogram etinil estradiol içeren kontraseptif ilaç grubuna randomize edilmiştir. PBAC puanı her iki grupta da 12. Ayda çarpıcı biçimde düşmüştür. Ancak LNG-IUS grubunda PBAC puanlarındaki azalma (%83), oral kontraseptif grubundakine göre (%68) anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p>0.002$) (52).

Bizim çalışmamızda LNG-IUS grubunun başlangıca göre 6. ay ve 12. ay VBS düzeylerindeki düşüş oranı (%) Oral Progestan grubundaki düşüş oranından (%) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Tedavi grupları arasında 6. aya göre 12. ayda VBS düzeylerindeki değişim düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Menorajinin azalması olgularda hemoglobin ve hematokrit değerlerinde belirgin bir artışa neden olmuştur. Olguların başlangıç kan hemoglobin değerleri mirena grubunda: $11,03 \pm 0,99$ gr/dl, oral progestan grunda $10,56 \pm 0,81$ gr/dl ve hematokrit düzeyi mirena kolunda $33,99 \pm 2,94$ oral progestan alan grupta $31,60 \pm 1,60$ iken; 12. ayın sonunda hemoglobin düzeyi sırayla $12,77 \pm 0,56$ gr/dl, $11,35 \pm 0,67$ gr/dl ve hematokrit düzeyi sırayla $37,99 \pm 1,37$ ve $34,23 \pm 1,46$ olduğu gözlenmiştir. Mirena grubundaki hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki artış, oral progestan grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Lekelenme literatürde ilk aylarda Mirena'nın en sık yan etkisi olarak belirtilir (28). Bunun nedeni daha önce de anlatıldığı gibi levonorgestrel'in ilk aylarda endometriumda homojen dağılmaması ve yer yer atrofi odakları ve damarsal değişiklikler yaparak düzensiz dökülmeler oluşturmaktadır (27,28). Çalışmamızda ilk 6 ay hastaların 19'u (%22,1) bu nedenle başvurdu. Sonraki aylarda bu oran dramatik olarak azalarak 12. ayın sonunda 11 hasta (%13,4) oldu. Norethisterone grubunda ise bu oranlar 6. ayın sonunda hastaların 20'si (%30,8) 12. ayın sonunda 17 (%29,8) olmuştur.

Mirena'nın uzun dönemde en önemli klinik etkisi amenore ve oligomenore yapmasıdır. Literatürde bu oran %20-55 olarak belirtilmiştir. Hasta bu konuda yeterince bilgilendirilmezse amenore tedaviyi bırakmanın en sık nedeni olabilir. Hastalar adet görmediklerinde gebe kalma veya menapoza girme kaygısıyla geri dönmektedirler. Hastalar RIA takılırken bu konuda detaylı olarak bilgilendirilmeli ve adet görmemelerinin gebelik veya over yetersizliği belirtisi olmadığı anlatılmalıdır. Birkaç yıldır amenoreik olan kadınlarda dahi aracın çıkartılmasından sonra birkaç ay içinde normal menstruasyon görülür. Kadınlara LNG-IUS'nın kontraseptif etkisinin tamamen geri dönüşlü olduğu ve fertilitenin araç çıkarıldıktan sonra hemen geri döneceği anlatılırsa amenore nedeniyle tedaviyi bırakma oranı azalır (17,53,54). Çalışmamızda 12 ayın sonunda Mirena grubunda 33 (%40,2) oranında amenore ve 15 (%18,3) oligomenore gelişti. Bu oran Norethisterone grubunda ise 12 ayın sonunda 3 (%5,3) ve 9 (%15,8) oligomenore gelişti. iki grupta da bu nedenle ilacı bırakan olmadı.

Mirena'nın salgıladığı levonorgestrel'in sistemik dolaşıma karışan miktarı düşük olsa da sistemik hormonal yan etkilere neden olur. Mastalji, kilo artışı, ödem

başta olmak üzere nadiren hirsutismus, akne, baş ağrısı gibi semptomlar da bildirilmiştir (55). Bu etkiler ilk 6 aydan sonra kaybolur. Yine de özellikle mastalji ilk aylarda tedaviyi bırakma nedeni olabilir.

Tedavi gruplarına göre 6. ay yan etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.044$; $p<0.05$). Oral progestan grubunda 6. Ayda ödem görülme oranı (%16.9), LNG-IUS grubundan (%4.7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Tedavi gruplarına göre 6. ayda diğer yan etkilerin görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tedavi gruplarına göre 12. ay yan etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.002$; $p<0.01$). Oral progestan grubunda 12. Ayda depresyon görülme oranı (%8.8), LNG-IUS grubundan (%1.2) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Oral progestan grubunda 12. Ayda ödem görülme oranı (%10.5), LNG-IUS grubundan (%1.2) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Tedavi gruplarına göre 12. ayda diğer yan etkilerin görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

6. ayda Oral Progestan grubundaki olguların 30'u (%31.6) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 22'si düzensiz ilaç kullanımı sebebiyle, 4'ü ödem sebebiyle, 2'si depresyon sebebiyle ve 1'er olgu mastalji ve hirsutismus sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır. 12. ayda Oral Progestan grubunda kalan 65 olgunun 8'i (%12.3) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 5'i düzensiz ilaç kullanımı sebebiyle ve 1'er olgu akne, ödem ve baş ağrısı sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır.

6. ayda LNG-IUS grubundaki olguların 11'i (%11.3) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 3'ü pelvik ağrı, 3'ü over kisti, 4'ü mastalji sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır. 12. ayda LNG-IUS grubunda kalan 86 olgunun 4'ü (%4.6) tedaviyi bırakmıştır. Bu olguların 2'si mastalji sebebiyle ve 1'er olgu pelvik ağrı ve hirsutismus sebebiyle tedaviyi bırakmışlardır.

Boon ve ark.'nın çalışmasında 1 yıl takip edilen Mirena takılan ve oral Norethisteron kullanan hastalarda ortalama 300-500 gr. kilo artışı görülmüş ve oral norethisterone ile LNG- RIA arasında bu açıdan fark görülmemiş (56).

Lockhat ve ark.'nın çalışmasında endometriozis tedavisi için LNG-IUS taktıkları hastaların %8'i kilo artışı nedeniyle tedaviyi bırakmış. Bizde de kilo artışı da her iki grupta sıklıkla şikayet nedeni oldu. 1 yılın sonunda iki grupta da kümülatif kilo artışı (ortalama 0,8 kg.) görüldü.

Şişkinlik hissi ve ödem de sık karşılaşılan yan etkilerdendir. Biz de 1 yılın sonunda Mirena grubunda 1 (%1,2) ve Norethisterone grubunda 6 (%10,5) ödem şikayeti ile karşılaştık ve 1 (%1,5) bu nedenle tedaviyi bıraktı.

Literatürde %10 ile en sık ilk yan etkilerden biri olarak söylenen fonksiyonel over kistleri bizim çalışmamızda Mirena grubunda 12. ayın sonunda 5 (%6,1). Norethisterone grubunda ise 12. ayda 1 (%1,8) hastada görüldü.

Kist oluşumunun mekanizması ovulasyonun parsiyel baskılanması ve oluşan foliküllerin çatlamayarak persiste etmesidir. Bu kistler tehlike oluşturmeyen ve kendiliğinden kaybolan benign kistlerdir (57,58).

Çalışmamızda Mirena takılan 12 hasta aracın takılmasını zor olarak nitelendirdi. Ancak hiçbirine lokal veya genel anestezi gerekmedi.

Araç takılma esnasında görülebilecek perforasyon çok enderdir. Abort sonrası ilk haftalarda, retrovert uteruslarda ve deneyimsizlik nedeniyle görülebilir. Bu durumda hemen teşhis etmek önem taşır çünkü myometriuma invaze olduğunda bile levonorgestrelin etkisi kaybolur. Aracı uterus içinde USG ile görmek belli bir deneyim gerektirdiğinden bu konuda dikkatli olmak gerekir. Bizim hastalarımızda hiç perforasyon görülmedi.

Yine aracın takılması sırasında yoğun vajiniti olan hastalarda assendan enfeksiyon açısından dikkatli olmak gerekir. Biz bu riski en aza indirmek için Mirena taktığımız her hastaya profilaktik antibiyotik vermeyi uygun gördük. Bu nedenle hiç enfeksiyon olmadı. Daha sonraki zamanlarda ise LNG-IUS içerdiği levonorgestrelin servikal mukusu kalınlaştırmasıyla pelvik enfeksiyon riskini oral kontraseptifler kadar azaltır (55).

Mirena ile oral progestagenleri maliyet açısından karşılaştıran bir çalışma literatürde yoktur. Bunu da nedeni oral progestagenlerin uzun süreli kullanımının olmamasıdır. 1 yılın sonunda tedaviye devam oranı en fazla %60 olmuştur

(42,43,44). Mirena maliyet açısından TCRE ve Histerektomi ile karşılaştırılmış ve Histerektomiden 3 kat, TCRE'den 2,5 kat daha ucuz olduğu bulunmuştur (59,60,61). Yine de lkemizde Mirena kullanımını kısıtlayan en önemli nedenlerden biri maliyetinin yüksek olması ve teminin Devlet Hastanelerinde bile heyet raporu gerektirmesidir. Bu nedenle kullanımı yaygın değildir ve yeterli klinik deneyim yoktur.



SONUÇ

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

Çalışmamızda oral progestan ile Mirena'yı çeşitli açılardan karşılaştırdık.

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

Oral progestagenler; uzun dönemli tedavide hasta uyumunun ve tedaviye devam etme oranının düşük olduğu ilaçlar olmalarına rağmen ucuz olmaları nedeniyle hala sıklıkla ilk tercih edilen tedavi metodudur.

Mirena'nın kullanımını kısıtlayan en önemli neden maliyetinin yüksek olması ve klinik deneyimin az olmasıdır.

Çalışmamızın sonucu olarak; Mirena'nın menoraji tedavisinde, hastalara yeterli bilgi vermek ve ilk aylarda oluşabilecek yan etkiler ve uzun vadede gelişebilecek amenorenin gebelik veya menapoz belirtisi olmadığı konusunda detaylı bilgilendirmek kaydıyla, kullanım kolaylığı ve hasta toleransının iyi olması nedeniyle oral progestagenlere ve hatta uzun dönemli kullanımdaki yüksek etkinliği nedeniyle cerrahi metodlara iyi bir alternatif olduğunu söyleyebiliriz.



KAYNAKLAR

1. Atasu T,Şahmay S. Jinekoloji. 2 Baskı 2001. Nobel Tıp Ktb. Bölüm 10; syf: 153-168, Bölüm 31; syf: 453-463
2. Market and Research International (MORI) Women's health in 1990. Market Opinion and Research International, 1990 (research study conducted on behalf of Parke-Davis Laboratories)
3. Fortergill DJ,Brown VA; Hillas. Histological sampling of the endometrium-a comparison between formal curretage and pipelle sample, Br. J Obstet. Gynecol. 1982; 99: 779-80
4. Çiçek N,Mungan T. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji 2007. Güneş Ktb. Kısım 5, Bölüm 85;syf: 833-85, Bölüm 86; syf: 965-973.
5. Beksaç S,Hassa H,Ayhan A. Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji. 2006. Nobel Tıp Ktb. Cilt 1. Bölüm 3a, syf: 65-83, Bölüm 3b, syf: 83-95
6. Kişnişçi H,Gökşin E,Durukan T,Üstay K,Ayhan A, Gürkan T,Önderoğlu L,Temel Kadın Hast. ve Doğum Bilgisi. 1996. Güneş Ktb. Bölüm 6-1; syf: 1109-1119,,Bölüm 6-2; syf: 1119
7. Lambrou N, Morse A, Wallach E. Johns Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı. In: Zipper R, Wallach E, eds. Anormal uterin kanama. Atlas Kitapçılık, 2000;Bölüm 32:329-39.
8. DeCherney AH, Nathan L. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. In: Silberstein T,ed. Complication of menstruation; abnormal uterine bleeding. Lange Medical Boks/McGraw-Hill, 2003;Section IV:626-7

9. Samendra Nath Roy and Siladitya Bhattacharya, Benefits and Risks of Pharmacological Agents used for the treatment of menorrhagia, Department of Obstetric and Gynaecology, Aberdeen, UK; 2004
10. Roy and Bhattacharya Drug Safety 2004; 27: 790
11. Dr. Pirjo Inki; Schering/Europeon Business, Product profile and latest developments;2005
12. Gillian A. Irvine, Iain T. Cameron, Medical management of dysfunctional uterine bleeding, Baillieres Clinical Obstetric and Gynaecology, 1999, UK
13. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Systematic Review. Oxford, Update Software, 1998
14. Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Danazol for heavy menstrual bleeding. Cochrane systematic review. Oxford; Update software, 2002
15. Shaw RW, Fraser HM. Use of superactive LHRH agonist in the treatment of menorrhagia. Br J. Obstet. Gynaecol. 1984; 91: 913-6
16. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol. A regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. Am J Obstet Gynecol. 1993; 169: 1134-39
17. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin releasing intrauterine systems. Seminars in Reproductive Medicine 2001; 19: 355-63
18. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin releasing intrauterine systems. Seminars in Reproductive Medicine 2001; 19: 355-63
19. Xiao B, Zhou L, Ahang X, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel intrauterine device. Contraception 1990; 353-362
20. Backman T, Benefit-Risk Assessment of the levonorgestrel system in contraception. Department of Obstet. And Gynecology, Turku University Hospital, Turku, Finland. 2004; 27: 1185-1204

21. Lahtenmaki P, Allonen H, Kulmala Y. Endocervical cytological smear abnormalities (Papanicolaou class 3-4) during use of levonorgestrel intrauterine device and copper intrauterine device (Nova-T). *Leiras Study Report*. 1991; 1206-9
22. Philips V, Graham CT, Manek S, McClyogage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology. *J Clinical Pathology* 2003; 56: 305-7
23. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46: 575-84
24. 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
25. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa. Effective contraception with the levonorgestrel intrauterine device. 12 month report of an European multicenter study. *Contraception* 1987; 36: 169-79
26. French RS, Cowan FM, Mansour D. Levonorgestrel intrauterine device (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *Br J Obstet. Gynaecol* 2000; 107: 1218-25
27. Hurskainen R, Teper J, Rissanen P, et al. Quality of life and cost effectiveness of levonorgestrel intrauterine devices versus hysterectomy for treatment of menorrhagia, randomised trial. *Lancet* 2001; 273: 273-7
28. Ware RS, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system. long-term contraception and therapeutic effects. *Future Medicine*. 2005; 2: 171-182
29. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lahtenmaki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Human Reprod.* 1995; 10: 2390-4

30. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis- associated menorrhagia with a levonorgestrel intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68: 426-9
31. 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
32. Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A five year follow up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 76: 969-73
33. Whitehead MI, Hillard TC. The role and use of progestagens. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75: 59-76
34. Vercellini P, Frontoni G, DeGiorgi O, Aimi G, Zaina B, Crasignani PG. Comparison of a levonorgestrel releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80: 305-9
35. Farguhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. Elsevier 2006; 1-14
36. Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel releasing intrauterine device on uterine myomas in a Renal Transplant patient. Elsevier. 1999; 60: 52-53
37. Ratsula K, Tövinen J, Lahtenmaki P, et al. Plasma levonorgestrel levels and ovarian function during the use of a levonorgestrel releasing intracervical contraceptive device. *Contraception* 1989; 39 (2): 195-204
38. Raudaskoski TH, Tomas EL, Paakkari IA, et al. Serum lipids and lipoproteins in post- menopausal women receiving transdermal oestrogen in combination with a levonorgestrel releasing intrauterine device. *Maturitas* 1995; 22: 47-53
39. Barnington JW, Bowen Simpkins P. The levonorgestrel releasing intrauterine system in the management of menorrhagia. *British Journal of Obstetrics and Gyn.* 1997; 104: 614-16

40. Gregorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79: 1194-98
41. Hickey M, Farquhar C. Update on treatment of menstrual disorders. The reproductive years. 2003; 178: 625-29
42. 87. 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
43. 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: 98-95
44. 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
45. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progesterone releasing intrauterine devices for heavy menstrual bleeding. University of Auckland. Department of Obstet. Gyn. New Zealand 2005; 42: 802-3
46. 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
47. Inki P. Bayer Schering Pharma AG, Berling, Germany. Long term use of the levonorgestrel intrauterine device. 2007; 8: 161-6
48. Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M, Patja K, Penttinen J, Silventoinen S, Tapanainen J, Toivonen J. Diagnosis and treatment of menorrhagia. 2007; 86 (6): 749-57

49. Nelson AL, Teal SB. Medical therapies for chronic menorrhagia. Department of Obstetric and Gyn. David Geffen School of Medicine. Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California 2007; 62 (4): 272-81
50. Istre O, Philips D, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the lenonorgestrel intrauterin system versus endometrial resection. Central Hospital of Hedmark Country, Hamer, Nonway. 2001; 76: 304-8
51. Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier M. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. J Obstet Gynaecol Can. 2009 Apr;31 (4):340-7.
52. Philips V, Graham CT, Manek s, McClyogage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology. J Clinical Pathology 2003; 56: 305-7
53. 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
54. Barrington JW, Bowen-Sympkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. Br J. Obstet. Gynaecol. 1997; 104 (5): 614-616
55. Ware RS, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system . long-term contraception and therapeutic effects. Future Medicine. 2005; 2: 171-182
56. Boon J, Scholten PC, Oldenhav A, Heintz AP. Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT. Maturitas 2003; 25: 69-77
57. Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel intrauterine device on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertil women. Human Reprod. 1998; 13: 3379-83

58. Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, et al. Progestin receptor isoforms and prostoglandine dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel intrauterine device. *Human Reprod.* 1998; 13: 1210-7
59. Ware RS, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system . long-term contraception and therapeutic effects. *Future Medicine.* 2205; 2: 171-182
60. Varma R, Sinha D, Gupta Janesh K. Non-contraceptive use of levonorgestrel-releasing hormone system-a systematic enquiry and overview. 2005; (1): 10-24
61. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Clinical outcomes and cost with the levonorgestrel releasing intrauterine device or hysrerectomy for treatment of menorrhagia. Randomized trial 5 year follow up. *JAMA* 2004; 191: 1456-63