

Rahim İçi Araç Kullanımına Bağlı Düzensiz Kanamalarda Angiogenезin Rolü

THE ROLE OF ANGIOGENESIS ON IRREGULAR BLEEDING OF WOMEN USING INTRA UTERINE DEVICES

Esra TUŞTAŞ*, Engin ORAL**, Şennur İLVAN***

* Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İSTANBUL

Özet

Amaç: RİA (rahim içi araç) takılan kadınlarda görülen düzensiz kanamaların patogeneğinde, CD31 ve VEGF (Vascular endothelial growth factor) gibi endotel belirteçleri kullanarak angiogenезin rolünü belirlemektir.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Materyal ve Metod: Bu prospektif çalışmada kliniğimize başvuran ve üç farklı tip (Copper T 380A, Nova T, Multiload) rahim içi araç takılan 80 olgudan 0-6. aylarda pipelle ile endometrial örnekleme yapıldı. Elde edilen endometrial biyopsilerde immunhistokimyasal olarak CD31 ve VEGF araştırıldı, kanamalı ve kanamasız olgularda sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve bu bulguların RİA tipi ile ilişkisi olup olmadığı belirlendi.

Bulgular: CD31 ile belirlenen mikrovasküler yoğunluğun RİA sonrası endometriumda her üç RİA tipinde de anlamlı olarak arttığı belirlendi. Adet düzensizlikleri olanlar ile olmayanlar arasında fark saptanmadı. VEGF'in de gland ve stromada RİA sonrası anlamlı olarak arttığı tespit edildi. RİA tiplerine göre bakıldığında; Cu T 380A'da hem gland hem de stromada anlamlı artış bulunurken Nova T'de glandda anlamlı olmayan, stromada anlamlı olan artış saptandı. Multiload grubunda ise anlamlı artış saptanmadı. Adetleri normal olan olgularda hem gland hem de stromada anlamlı artış bulunurken adetleri artmış olanlarda glandlarda anlamlı olmayan, stromada ise anlamlı olan artış belirlendi.

Sonuç: RİA sonrası düzensiz kanamalarda neden günümüzde hala belli değildir. Ancak RİA sonrası angiogenезin belirgin olarak artması ve menometrorajili olgularda stromada daha fazla anlamlı artış bulunması menorajinin patogeneğine ışık tutabilir. Angiogenез ve menoraji ile ilgili ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: RİA, angiogenез, VEGF, CD31, Düzensiz kanama

T Klin Jinekolo Obst 2003, 13:230-235

Summary

Objectives: The aim of this study is to determine the role of angiogenesis by using the endothelial markers such as CD31 and VEGF, for the pathogenesis of irregular bleeding in IUD (intrauterine device) users.

Institution: İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Gynecology and Obstetrics

Material and Methods: In this prospective study; we applied three different types of IUD (Cu T380A, Nova T, Multiload) to the 80 patients. Endometrial biopsies were taken at 0-6th months. CD31 and VEGF were evaluated immunohistochemically at endometrial samples that we have obtained. Statistical results were compared between the bleeding and nonbleeding patients and relation of these results with IUD type was searched.

Result: Endometrial microvascular density detected with CD31 was increased significantly after IUD application in all three types of IUD. There was no density difference in the bleeding and nonbleeding patients. VEGF was significantly increased both in glands and stroma after IUD application. According to IUD type; VEGF was significantly increased in both glands and stroma with Cu T380A, it was increased significantly in stroma, but not significantly in the glands with Nova T and no significant increase was detected in both glands and stroma with Multiload. In patients with normal menstrual bleeding, there was significant increase in both glands and stroma whereas in patients with menometrorrhagia it was significantly increased in stroma but not significantly in the glands.

Conclusion: The cause of the irregular bleeding after IUD application is still not determined. However, the increase of angiogenesis after IUD use and the finding of significant increase of angiogenesis in the stroma in patients with menometrorrhagia may highlight the pathogenesis. More studies on angiogenesis and menorrhagia are needed in the future.

Key Words: IUD, Angiogenesis, CD31, VEGF, Irregular bleeding

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:230-235

Dünyada ve Türkiye'de yaygın olarak kullanılan ve kontraseptif etkisi yüksek olan rahim içi araçların en sık görülen yan etkisi düzensiz uterin kanamalara yol açmasıdır. Bu durum metoda olan uyumu bozar ve hatta anemiye neden olup çıkarılma nedeni olabilir. Düzensiz kanamaların etyolojisini

belirlemek için yapılan çalışmalarda; rahim içi araç kullananlarda endometriumda yeni damar gelişimi anlamına gelen angiogenез ile ilgili bazı belirteçlerin arttığı saptanmıştır (1).

Önceki mikrodamarlardan yeni mikrodamarların şekillenmesi yani neovaskularizasyon olarak tanımlanan

angiogenezi arttıran ve inhibe eden bazı faktörler belirlenmiştir. Aktive edenler arasında en iyi bilinenleri CD31 ve VEGF'tir. CD31; endotel adhezyon molekülü olarak bilinen ve angiogeneze, yara iyileşmesinde, inflamasyonda, trombüs oluşumunda ve hücre stabilizasyonunda rol oynayan bir glikoproteindir. VEGF (Vascular endothelial growth factor) ise; vasküler endotel için potent mitojen olan bir glikoproteindir. Kapiller tüp oluşumunu indükler. Endotel hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu sağlar. Nitrik oksit ve PGI₂'yi artırarak vazodilatasyona sebep olur. Koagülasyonu etkileyerek fibrin tıkaç oluşumunu azaltır (1,2). Tümör vaskülarizasyonu ve yara iyileşmesindeki rollerinden başka VEGF, menstrüel siklus sırasında endometriumun yeniden gelişmesini düzenler (3).

Bu çalışmanın amacı; RİA (Rahim içi araç) kullananlarda görülen düzensiz kanamaların etyopatogenezi, CD31 ve VEGF gibi endotel belirteçleri kullanarak angiogenezi araştırmak ve bu bulguların RİA tipi ile ilişkisi olup olmadığını, kanaması olan ve olmayan hastalarda angienez açısından fark bulunup bulunmadığını belirlemektir.

Materyal - Metod

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine Kasım 2000-Aralık 2001 tarihleri arasında, RİA takılması isteği ile gelen 19-45 yaş arası, fertil, düzenli adet gören, en az bir doğum yapmış, medikal hastalığı, ilaç kullanım öyküsü olmayan, disfonksiyonel uterin kanaması olmayan, ilk kez RİA takılan veya bir önceki RİA'sı ile arasında en az bir yıl süre olan olgular çalışmaya alındı. Olgulara üç değişik tip RİA (Copper T 380A, Nova T, Multiload) uygulandı. Olgularda RİA öncesi ve sonrası endometriumu karşılaştırmak için; siklusun proliferatif fazında (menstruasyondan hemen sonra), RİA takılmadan önce ve takıldıktan 6 ay sonra pipelle ile endometrial biyopsi alındı. Olgulara adet düzenlerini ve kanama miktarlarını değerlendirmek için bir form verildi. Takvim şeklindeki bu formda olguların adetlerinin ne zaman başlayıp ne kadar sürdüğü, ara kanama olup olmadığı, adetini hangi güne ne kadar miktarda ve yoğunlukta ped kullandığı yazılmaktaydı.

Olguların RİA takıldıktan 1 ay sonra kontrolü yapıldı. Menstruasyon anamnezi formlardan değerlendirildi. Menstrüel kanamaların miktar ve sürelerinin artıp artmadığını ve intermenstrüel kanama olup olmadığı öğrenildi. Muayenede RİA'nın uterin kavite içinde yerinde olup olmadığı, vajinit veya pelvik inflamatuvar hastalık bulgusu olup olmadığı kontrol edildi.

Altıncı ay kontrollerinde ise; tekrar vaginal muayene yapıp RİA, vaginal ve pelvik enfeksiyon kontrol edildi, adet anamnezleri alındı. RİA'ya dokunmadan pipelle ile endometrial biyopsi alındı. Alınan endometrial biyopsi materyallerinde angienez açısından CD31 ve VEGF

immunhistokimyasal olarak değerlendirildi. CD31'de; Weidner'in yöntemine uygun olarak (4) en fazla kapiller ve küçük venülü içeren, yani neovaskülarizasyonun en yüksek olduğu üç alan seçilerek, antikorla boyalı kan damarları sayıldı. Damar lümeni ve eritrositlerin görülmesi gereği olmadan kahverengi boyalı tek bir endotel hücresi ve hücre kümesi sayılabilir bir mikrodamar olarak kabul edildi. Bu şekilde sayılan 3 alanda mikrodamar sayısı toplamı ortalaması alınarak mikrovasküler yoğunluk belirlendi. VEGF ise; kesitlerdeki gland ve stromada ayrı ayrı olmak üzere boyanma yoğunlukları değerlendirilerek derecelendirildi (5). 0=boyanma yok, 1=zayıf boyanma, 2= orta boyanma, 3= güçlü (yoğun) boyanma olarak değerlendirildi. Kanamalı ve kanamasız olgularda sonuçlar karşılaştırıldı. Sonuçta kanamanın etyopatogenezi aydınlatılmaya ve RİA tipi ile ilişkisi olup olmadığı belirlenmeye çalışıldı.

Olgulardan elde edilen tüm veriler SPSS (11.0 for Windows) programı kullanılarak analiz edildi. Veriler arasındaki istatistiki değerlendirme için Chi-square (X²) testi, grupları karşılaştırmak için Paired-Samples T test kullanılmıştır. Gruplar arası korelasyonu değerlendirmek için ise Pearson (parametrik) ve Spearman (nonparametrik) testler kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 80 olgunun 36'sına Copper T 380 A (%45), 34'üne Nova T (%42.5), 10'una Multiload (%12.5) isimli RİA'lar rastgele olarak takıldı. Olguların yaşları 19 ile 45 (ortalama 32±6) arasında değişmekteydi. Parite sayıları 1 ile 6 (ortalama 2) arasındaydı.

Olguların birinci kontrollerinde; 80 olgunun 67'sinde (%83) RİA takıldıktan sonraki bir ay içinde kanama bozuklukları (intermenstrüel kanama, menometroraji gibi) olduğu saptandı. Bu olguların 45'inde (%56) adet miktar ve süresi artmış iken, 42'sinde (%52) intermenstrüel kanama veya adet öncesi lekelenme gözlemlendi. Altıncı ay kontrolleri yapılan 80 olgunun adet anamnezlerinden alınan bilgilere göre; 53'ünün (%66) kanamasının miktar ve süre olarak arttığı veya adet öncesi/ortası damlama şeklinde kanamaları olduğu öğrenildi. Kalan 27 olgunun ise adet düzenlerinin ya baştan itibaren bozulmadığı yada ilk 3 aydan sonra düzene girdiği öğrenildi.

RİA tipine göre adet anamnezleri karşılaştırıldığında; özellikle ilk ay kontrollerinde tüm RİA tiplerinde adet düzensizliklerinin fazla olduğu ancak 6.ayda bu oranın biraz azaldığı saptandı. Farklı RİA tiplerinde adet miktarının artması veya ara kanamalara neden olma açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Endotel belirteci olan CD31 ile boyalı mikrodamarlar üç büyük büyütme alanında sayıldı ve ortalamaları alınarak mikrovasküler yoğunluk hesaplandı. RİA takılmadan hemen önce ve takıldıktan 6 ay sonra alınan

Tablo 1. Farklı RİA tiplerine göre; endometriyumda RİA öncesi ve sonrası mikrovasküler yoğunluğun (CD31) karşılaştırılması

PARAMETRE	N		Ortalama	SD±	Minimum	Maksimum	P
Copper T	36	A	18,3	5,35	9,33	32,33	<0,001*
		B	32,5	4,28	23,33	41,67	
Nova T	34	A	19,6	5,42	11,33	34,33	<0,001*
		B	34,4	5,48	24,67	44,00	
Multiload	10	A	18,9	5,98	8,33	28,33	0,01*
		B	31,3	4,82	22,67	40,00	
Tüm olgular	80	A	18,9	5,43	8,33	34,33	<0,001*
		B	33,2	4,95	22,67	44,00	

A: RİA takılmadan önce alınan endometriyumdaki CD31 yoğunluğu

B: RİA takıldıktan sonra 6.ayda alınan endometriyumdaki CD31 yoğunluğu

* : istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2. Adet düzeni ile CD31 arası ilişki

PARAMETRE	N		Ortalama	SD±	Minimum	Maksimum	P
Adetler normal	45	A	18,2	4,93	8,33	32,33	<0,0001*
		B	33,5	4,78	23,33	43,67	
Adetler artmış	35	A	19,8	5,95	10,00	34,33	<0,0001*
		B	32,6	5,18	22,67	44,00	
Ara kanama yok	38	A	18,6	6,01	8,33	34,33	<0,0001*
		B	33,9	4,78	24,67	43,67	
Ara kanama var	42	A	19,2	4,89	10,00	30,33	<0,0001*
		B	32,5	5,05	22,67	44,00	

A: RİA takılmadan önce alınan endometriyumdaki CD31 yoğunluğu

B: RİA takıldıktan sonra 6.ayda alınan endometriyumdaki CD31 yoğunluğu

* : istatistiksel olarak anlamlı

endometriyumdaki mikrovasküler yoğunluklar karşılaştırıldığında ortalamanın 18 den 33'e çıktığı ve aradaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.001$). RİA tiplerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde de her üç tipte de anlamlı bir artış saptandı (Tablo 1). Altıncı ay sonunda adet kanaması miktar ve süre olarak artmış olanlarla olmayanlar CD31 artışı açısından değerlendirildiğinde iki grupta da fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak bu gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. Aynı şekilde ara kanaması olanlarda ve olmayanlarda da CD31'de 6 ay sonraki endometriyumda anlamlı artış varken grupları birbirleriyle karşılaştırdığımızda anlamlı fark bulunamadı (Tablo 2).

Endometriyumda RİA'nın indüklediği angiogenezi değerlendirmek için kullandığımız diğer belirteç olan VEGF ise gland ve stromada ayrı ayrı derecelendirildi. VEGF yoğunlukları RİA takılmadan hemen önce alınan endometriyum ve altıncı ayda alınan endometriyumda karşılaştırıldığında; altıncı aydaki VEGF yoğunluğunun hem gland hem de stromada anlamlı olarak arttığı saptandı. RİA tiplerine göre VEGF'in gland ve stromadaki yoğunlukları

RİA öncesi ve sonrası endometriyumda karşılaştırıldığında farklı sonuçlar elde edildi. Copper T ve Nova T'de altı ay sonunda endometriyumdaki VEGF yoğunlukları artmıştı. Ancak Copper T'de bu artış hem gland hem de stromada anlamlı bulunurken Nova T'de glandda anlamlı olmayıp stromada anlamlı bulundu. Multiload'da ise hem gland hem de stromada anlamlı artış saptanamadı (Tablo 3). Olguların adet düzenleriyle VEGF'deki değişiklikler karşılaştırıldığında; 6 ay sonunda adet miktar ve süresi artmamış olanlarda hem gland hem de stromada anlamlı VEGF artışı varken adetleri artmış olanlarda glandlarda anlamlı olmayan ancak stromada anlamlı olan artış tespit edilmiştir (Tablo 4).

Şekil 1 ve 2'de; RİA sonrası endometrial biyopsilerde CD31 ile boyanan damar kesitleri ve gland ve stromanın VEGF ile boyanma dereceleri görülmektedir.

Tartışma

RİA'ların sık görülen ve uyumu bozan yan etkisi düzensiz uterin kanamalarıdır. Bunlar arasında menstrüel kan kaybının artması, kanama süresinin uzaması ve ara

Tablo 3. Farklı RİA tiplerinde, RİA öncesi ve sonrası endometriumda VEGF'in karşılaştırılması

PARAMETRE	N		VEGF gland	SD±	P	VEGF stroma	SD±	P
Cu T 380A	36	A	1,42	0,87	0,002*	1,22	0,72	<0,0001*
		B	2,08	0,81		2,06	0,83	
Nova T	34	A	1,94	0,92	0,454	1,53	0,71	<0,0001*
		B	2,09	0,79		2,26	0,75	
Multiload	10	A	1,90	0,57	0,678	1,70	0,67	0,758
		B	1,80	0,63		1,80	0,63	
Tüm olgular	80	A	1,70	0,89	0,007*	1,41	0,72	<0,0001*
		B	2,05	0,78		2,11	0,78	

A: RİA takılmadan önce alınan endometriumdaki VEGF

B: RİA takıldıktan sonra 6.ayda alınan endometriumdaki VEGF

*: istatistiksel olarak anlamlı

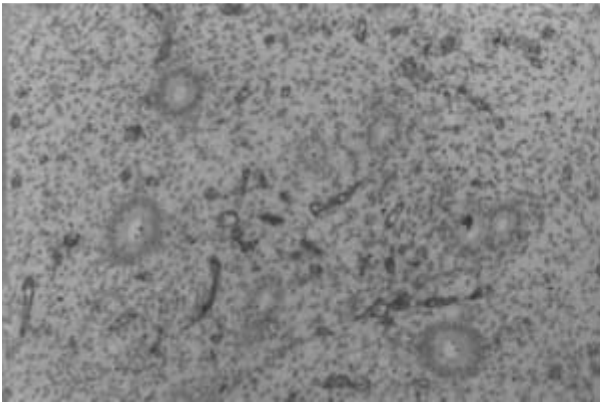
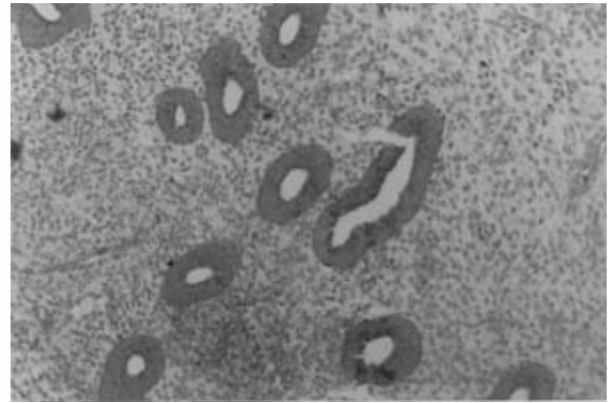
Tablo 4. Adet düzensizlikleri ile VEGF arası ilişki

Parametre	N		VEGF gland	SD±	P	VEGF stroma	SD±	P
Adetler normal	45	A	1,53	0,92	0,006*	1,24	0,65	<0,0001*
		B	2,04	0,77		2,09	0,76	
Adetler artmış	35	A	1,91	0,82	0,419	1,63	0,77	0,010*
		B	2,06	0,80		2,14	0,81	
Ara kanama yok	38	A	1,71	0,96	0,007*	1,37	0,67	<0,0001*
		B	2,24	0,68		2,26	0,76	
Ara kanama var	42	A	1,69	0,84	0,282	1,45	0,77	0,003*
		B	1,88	0,83		1,98	0,78	

A: RİA takılmadan önce alınan endometriumdaki VEGF

B: RİA takıldıktan sonra 6.ayda alınan endometriumdaki VEGF

*: istatistiksel olarak anlamlı

**Şekil 1.** RİA sonrası endometriumda CD31 ile boyalı damar kesitleri (X200).**Şekil 2.** RİA sonrası endometriumda VEGF ile glandlarda belirgin (3) stromada orta derecede (2) boyanma (X200) görülmektedir.

kanamalar sık görülür. RİA'ların zamanından önce çıkartıldığı olguların hemen yarısının nedeni, kanama veya ağrıdır. Düzensiz kanamalar genellikle ilk 6 ayda en fazladır. Bazen bu kanamalar, derin anemilere sebep olabilir ve RİA'nın çıkarılması gerekebilir (6-8).

Yapılan çalışmalarda, menstrüel kan kaybının takıldıktan sonraki ilk siklularda en fazla olduğunu daha sonra azaldığını bildirmesine rağmen diğer çalışmalar artmış kan kaybının RİA kullanım süresince tüm periodlar boyunca sabit kaldığını göstermektedir (6). Menstrüel

kanama artışının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Uterustaki RİA, endometriumda yabancı cisim reaksiyonu ile lokalize travma yaratır ve çeşitli biyokimyasal reaksiyonlara neden olur. Bu reaksiyonlar bakır salınımı ile daha da artar. RİA uterusu sperm ve embriyo için toksik bir ortam oluşturur. RİA'ya komşu endometriumdaki travma ve yabancı cisim reaksiyonu damarlanmanın artmasına, lökosit infiltrasyonuna, fibrinolitik aktivitenin artmasına ve hemostazın bozulmasına neden olur (6,9).

Bu çalışmada; RİA tipine göre adet anamnezleri karşılaştırıldığında; özellikle ilk ay kontrollerinde tüm RİA tiplerinde adet düzensizliklerinin fazla olduğu(%83) ancak 6.ayda bu oranın azaldığı saptandı (%66). Farklı RİA tipleri arasında adet miktarının artması veya ara kanamalara neden olma açısından anlamlı fark saptanmadı. Andrade'nin menstrüel kan kaybını kantitatif olarak belirlediği bir çalışmada; en fazla kan kaybına Lippes Loop'un, daha sonra sırasıyla Multiload ve Copper T'nin neden olduğu belirlenmiştir. Progesteron salan RİA'ların ise kanama miktarını azalttığı tespit edilmiştir (6).

Disfonksiyonel uterin kanamalarda ve RİA kullananlarda görülen düzensiz kanamalarda patofizyolojiye yönelik yapılan çalışmalarda endometriumda angiogeneze ilişkin belirteçlerin arttığı gözlemlenmiştir (1, 10-15).

Angiogeneze reproduktif yıllarda fizyolojik endometriumda aktif bir fenomendir ve menopoza birlikte ortadan kalktığı görülmektedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında menstrüel siklusun değişik fazlarında değişik angiogenik aktivite olduğu saptanmıştır. Menstruasyon sonrası endometriumun rejenerasyonu esnasında, orta ve geç proliferatif dönemde midsekretuar döneme göre daha fazla aktivite bulunmuş ve spiral arteriollerin gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (16). Au ve Rogers, von Willebrand faktörü olan Faktör VIII antijeni ile immunohistokimyasal boyama yaparak angiogenezin menstrüel fazda en zayıf olduğunu, erken proliferatif fazda hızla artıp siklusun ortasında pik yaptığını ve siklus sonuna doğru kademeli olarak azaldığını bulmuşlardır (17).

Çalışmamızda, RİA takılmadan hemen önce ve takıldıktan 6 ay sonra alınan endometrium örneklerindeki CD31 ile belirlenen mikrovasküler yoğunluklar karşılaştırıldığında ortalamanın 18 den 33'e çıktığı ve aradaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.001$). RİA tiplerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde de her üç tipte de anlamlı bir artış saptandı. Böylece tüm hastalarda, RİA'nın endometriumda angiogenezi indüklediği sonucuna varıldı.

Kooy ve ark, menorejili hastalarda endotelial bir marker olan CD34'ü kullanarak angiogenezi değerlendirmişler ve endotel hücre proliferasyonunun artmış olduğunu tespit etmişlerdir (18). Zhu ve ark, Copper T, Lippes Loop, Levonorgestrel (LNG) salan RİA yerleştirilen kadınlarda

endometriumda immunohistokimyasal olarak boyanan Faktör VIII antijeni ile angiogenezi değerlendirmişler ve LNG salan RİA hariç diğerlerinde RİA yerleştirildikten sonra endometriumda Faktör VIII antijen boyanmasının daha az yoğunlukta olduğunu ve bu hastalarda RİA'nın sebep olduğu kanamaların daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca kanaması olan ve olmayan grupları karşılaştırdıklarında sadece Lippes Loop grubunda kanaması olanlarda F VIII aktivitesinin belirgin olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır (19).

Ancak bizim çalışmamızda; altıncı ay sonunda adet kanaması miktar ve süre olarak artmış olanlar ve ara kanaması olanlarla olmayanlar CD31 artışı açısından değerlendirildiğinde, iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmasına rağmen, gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.

Endometriumda RİA'nın indüklediği angiogenezi değerlendirmek için kullandığımız diğer belirteç olan VEGF'nin ise altıncı ayda anlamlı olarak arttığı saptandı. RİA tiplerine göre VEGF'nin gland ve stromadaki yoğunlukları RİA öncesi ve sonrası endometriumda karşılaştırıldığında farklı sonuçlar elde edildi. Copper T ve Nova T grubunda altı ay sonunda endometriumdaki VEGF yoğunlukları artmıştı. Ancak bu artış Copper T grubunda hem gland hem de stromada anlamlı bulunurken, Nova T grubunda glandlarda anlamlı olmayıp stromada anlamlı bulundu. Multiload grubunda ise hem gland hem de stromada muhtemelen sayı azlığına bağlı olarak anlamlı artış saptanmadı.

Çalışmalar, menorejili kadınlarda VEGF için immunreaktivitenin arttığını göstermiştir. VEGF, aynı zamanda güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit ve PGI₂'nin salınımını da arttırmaktadır (1). Çalışmamızdaki olguların adet düzenleriyle VEGF'deki değişiklikler karşılaştırıldığında; 6 ay sonunda adet miktar ve süresi artmamış olanlarda ve ara kanaması olmayanlarda hem gland hem de stromada anlamlı VEGF artışı varken adetleri artmış ve ara kanaması olanlarda glandlarda anlamlı olmayan ancak stromada anlamlı olan artış tespit edilmiştir. Menstrüel kan kaybının yaklaşık %70'i spiral arteriollerden kaynaklandığı ve menstrüel kanama patofizyolojisinde vasküler teori ve salınan mediatörler önemli olduğu için stromadaki bu anlamlı VEGF artışı menoreji gelişmesinde rol oynayabilir.

VEGF aktivitesindeki menstrüel siklus bağımlı değişikliklerin ovarian steroidlerin kontrolü altında olduğu tahmin edilmektedir (20). Diğer olasılık ovarian steroidlerin VEGF aktivitesini VEGF reseptörlerinin ekspresyonunu ve fonksiyonunu düzenleyerek yaptığıdır. Ovarian steroidlerin yanı sıra hipoksinin de endometrial VEGF ekspresyonunu düzenlediği görülmektedir (21).

Sonuç

RİA takılan hastaların çoğunda menstrüel kanama düzensizliklerinin ortaya çıktığı, ancak bunların bir kısmının 6 ay sonunda düzene girdiği literatürle uyumlu olarak tespit edildi. RİA'nın endometriumda angiogenezi artırdığı tespit edildi. Hem CD31 hem de VEGF, RİA sonrası endometriumda anlamlı olarak artmış bulundu. RİA tiplerine göre bakıldığında gruplar arasında fark saptanmadı. RİA kullanan hastalarda menorajinin sebebi hala açıklanamamıştır. Çalışmamızda adetleri artmış olan ve ara kanaması olan olgularda VEGF'nin stromada anlamlı olarak artmış bulunması menorajinin patofizyolojisine ışık tutması yönünden önemlidir.

KAYNAKLAR

- Smith SK. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium. *Hum Reprod* 1998; 4(5): 509-19.
- Abulafia O, Sherer D. Angiogenesis of the endometrium. *Obstet Gynecol July* 1999; 94(1):148-53.
- Mints M, Blomgren B, Falconer C, Palmblad J. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) family in human endometrial blood vessels. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:167-76.
- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Eng J Med* 1991;324:1-8.
- Möller B, Rasmussen C, Lindblom B, Olovsson M. Expression of the angiogenic growth factors VEGF, FGF-2, EGF and their receptors in normal human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 2001;7:65-72.
- Andrade A, Orchard P. Quantitative studies on menstrual blood loss in IUD users. *Contraception* 1987; 36(1): 129-44.
- Zhao G, Li M, Zhu P. A preliminary morphometric study on the endometrium from patients treated with indomethacin-releasing copper intrauterine device. *Hum Reprod* 1997;12(7): 1563-66.
- Zhu P, Luo H, Xu R, Jie C, Wu S, Chen J, Wu M, Wang X. The effect of intrauterine devices, the Stainless steel ring, the Copper T220, and releasing levonorgestrel, on the bleeding profile and the morphological structure of the human endometrium- a comparative study of three IUDs. *Contraception* 1989;40:425-38.
- Johannisson E. Mechanism of action of intrauterine devices; biochemical changes. *Contraception* 1987; 36(1): 11-12.
- Critchley H, Wang H, Jones R. Morphological and functional features of endometrial decidualization following long-term intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 1998;13(5): 1218-24.
- Unemori E, Erikson M, Rocco S. Relaxin stimulates expression of vascular endothelial growth factor in normal human endometrial cells in vitro and is associated with menometrorrhagia in women. *Hum Reprod* 1999; 14(3): 800-6.
- Critchley H, Wang H, Kelly R. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998;13(5): 1210-7.
- Clark D, Wang S, Rogers P. Endometrial lymphomyeloid cells in abnormal uterine bleeding due to levonorgestrel (Norplant). *Hum Reprod* 1996;11(7): 1438-44.
- Zhu P, Luo H. The effect of intrauterine devices, the stainless steel ring, the copper T 220 and releasing levonorgestrel, on the bleeding profile and the morphological structure of the human endometrium, a comparative study of three IUDs: A morphometric study of 96 cases. *Contraception* 1989; 40(4): 425-38.
- Woolley J. Raised circulating levels of IL-6 in women with an intrauterine contraceptive device. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 42(4): 241-3.
- Rogers PA, Abberton KM, Susil B. Endothelial cell migratory signal produced by human endometrium during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1992;7:1061-6.
- Au CL, Rogers PA. Immunohistochemical staining of von Willebrand factor in human endometrium during normal menstrual cycle. *Hum Reprod* 1993;8:17-23.
- Kooy J, Taylor N. Endothelial cell proliferation in the endometrium of women with menorrhagia and in women following endometrial ablation. *Hum Reprod* 1996; 11: 1067-72.
- Zhu P, Luo H, Shi W. Observation of the activity of Factor VIII in the endometrium of women pre- and post-insertion of three types of IUDs. *Contraception* 1991; 44(4): 367-84.
- Hyder M, Stancel GM. Regulation of VEGF in the reproductive tract by sex-steroid hormones. *Histol Histopathol* 2000;15:325-34.
- Sharkey AM, Day K, Mcpherson A, et al. Vascular endothelial growth factor expression in human endometriums regulated by hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:402-9.

Geliş Tarihi: 19.02.2003

Yazışma Adresi: Dr.Engin ORAL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
eoral@superonline.com