

KLİNİK ARAŞTIRMA**MENORAJİYİ ÖNLEMEDE LEVONORGESTRELLİ
RAHİM İÇİ ARAÇ ETKİNLİĞİ: Üçüncü Basamak
Merkez Sonuçları**

EFFICACY OF THE LEVONORGESTREL INTRAUTERINE DEVICES
IN THE PREVENTION OF MENORRHAGIA: Data from Tertiary Center

İbrahim KARACA
Sefa KURT
Ayşe Rabia KANBAK
Emrah TÖZ
Tutku GÜRBÜZ

ÖZET

Amaç: Uterus miyomlarına bağlı ve idiyopatik menorajisi olan kadınlarda levonorgestrelli rahim içi aracın etkinliğini incelemek.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2011 - Haziran 2012 tarihleri arasında menoraji şikayeti ile gelen, Levonorgestrelli rahim içi araç taktığımız 35-50 yaş arası 107 hastayı geriye dönük değerlendirdik. Uterus miyomuna bağlı menorajisi olan 36 hasta Grup 1, idiyopatik menorajisi olan 71 hasta Grup 2'yi oluşturmaktaydı. Her iki gruba Levonorgestrelli rahim içi araç uygulandı. Tedavinin altıncı ayında grupları uterus ve myom boyutları, menorajinin şiddeti ve hemoglobin değerleri açısından karşılaştırdık.

Bulgular: Her iki grubun uterus boyutlarında azalma görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Grup 1'deki hastalar kendi içinde karşılaştırıldığında miyom hacminde $3,1\pm 2\text{cm}^3$ azalma istatistiksel olarak anlamlı çıktı ($p=0,04$). Her iki grubunda Levonorgestrelli rahim içi araç takıldıktan sonraki hemoglobin düzeyleri anlamlı olarak artmış (Grup 1: $3,1\pm 1$, grup2: $3,6\pm 1,5$) ($p=0,04$ ve $p=0,04$) ve menorajnin şiddeti ise azalmıştır.

Sonuç: Levonorgestrelli rahim içi araç miyom boyutunu ve menoraji şiddetini azaltmakta ve hastaların hemoglobin değerlerini yükseltmektedir.

Anahtar Sözcükler: İdiyopatik menoraji, Levonorgestrelli RİA, Miyoma uteri,

SUMMARY

Aim: To evaluate the efficacy of levonorgestrel intrauterine device (LNG-IUD) in idiopathic menorrhagia and menorrhagia due to uterine myoma.

Material and Method: We analysed the medical records of 107 women who received LNG-IUD due to menorrhagia between May 2011 – June 2012. 36 women with uterin fibroids (Group 1) and 71 women with idiopathic menorrhagia

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniđi, İzmir

(Uz. Dr. S. Kurt, Uz. Dr. E. Töz, Uz. Dr. İ. Karaca, Dr. A. R. Kanbak, Dr. T. Gürbüz)

Yazışma: Uz. Dr. İ. Karaca

(Group 2) were compared with regard to hemoglobin level, myoma volume, uterine volume and changes in symptom for menorrhagia six months after LNG-IUD insertion.

Findings: Use of the LNG-IUD was associated with reduction in the total uterin volume in both group but it is not statistically significant. Reduction in the myoma volume ($3,1\pm 2\text{cm}^3$) in group 1 is statistically significant ($p=0,04$). Hemoglobin changes after LNG- IUD showed significant increase in both groups (Group 1: $3,1\pm 1$, group2: $3,6\pm 1,5$) ($p=0,04$ ve $p=0,04$) Menstrual blood loss was reduced in both groups.

Conclusion: Use of the LNG-IUD was associated with reduction in the myoma volume and menstrual blood flow and increase in hemoglobin level.

Keywords: Idiopathic menorrhagia, Levonorgestrel intrauterine device (LNG-IUD), Myoma uteri

GİRİŞ

Anormal uterin kanama, leiomyomalı olguların %40'ından fazlasında gözlenmektedir (1). Uterus leiomyomlarının anormal kanamaya neden olmasını açıklayan çeşitli mekanizmalar vardır. Normal uterus endometriyal yüzey alanı 15 cm^2 'dir. Leiomyoma varlığında endometriyal yüzey alanı 200 cm^2 kadar genişler. Endometriyal yüzey alanı ile kanamanın ciddiyeti arasında ilişki gösterilmiştir (2). Buna ek olarak; submüköz leiomyomalara komşu endometriyal dokuda hiperestrojenik ortam oluşturarak, endometriyal hiperplazi ve endometriyal polipe neden olabilmektedir. Leiomyoma miyometriyumun kontraksiyonunu etkilediği gibi, endometriyumun bazalinde yer alan spiral arteriyollerin de kontraksiyonunu etkiler (2). Anormal kanama submüköz leiomyomalarda daha sık ve ciddi olmasına karşılık, intramural ve subseröz leiomyomalarda da görülür. Submüköz leiomyomalar menstruasyon döneminde şiddetli kanayabilecekleri gibi, miyom üzerindeki endometriyumun nekrozu nedeniyle ara kanamaya da yol açabilirler. Ayrıca intramural leiomyomaların büyümesi sonucu endometriyal dokunun kanlanması bozulması da menorajiye neden olabilir (2). Miyomu olan ve menorajisi bulunan kadınların çoğu üreme çağındadır. Pekçok kadın bu nedenle öncelikle konservatif tedavileri yeğler. Levonorgestrel salgılayan intrauterin araçların (LNG-RİA) (LNG-RİA; Leiras OY, Turku, Finland) kontrasepsiyon amacıyla geliştirilmesine rağmen, kısa dönemde menstrüel kan kaybını azalttığı kanıtlanmıştır (3). Bu araç rezervuar kılıfında toplam 52 mg 19-norprogestin levonorgestrel içerir. Günlük $20\text{ }\mu\text{g}$ levonorgestrel salgılayarak etkisini gösterir (4). Endometriyal proliferasyonu engelleyerek kanamanın süresini ve menstrüel kaybı azaltır. Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmalar LNG-RİA'nın kontrasepsiyon etkinliğinin yanında; menoraji, endometriyal hiperplaziler, hormon replasman tedavisi, endometriosis, adenomiyosis gibi klinik

durumlarda da etkili tedavi sağladığını göstermiştir (5,6). Bazı klinik çalışmalar ve olgu sunumları LNG-RİA'nın menorajiyi azalttığı gibi, leiomyoma boyutlarını da küçülttüğünü savunmaktadır (7).

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize Mayıs 2011 - Haziran 2012 tarihleri arasında farklı etyolojilerle ve menoraji ile başvuran ve konservatif tedavi yaklaşımı seçilen 138 olgu değerlendirmeye alındı. Menoraji yakınması (ICD 2010, N92.1) ile başvuran Levonorgestrelli rahim içi araç taktığımız (LNG-RİA) 35-50 yaş arası 138 hastayı geriye dönük değerlendirdik. Hastalarda 27'si altı ay sonraki kontrollerine gelmedikleri için, 2 hastanın kanaması artması nedeniyle, 2 hastanın ise tedaviye uyumsuzluk nedeniyle rahimiçi aracı çıkartmaları sebebiyle çalışmadan çıkarıldı. Hastaları miyom varlığına göre iki gruba ayırdık. Miyom olan 36 hasta Grup 1, idiyopatik menorajisi olan 71 hasta (FIGO anomal uterin kanama sınıflamasına göre AUB-O (ovulatuvar disfonksiyon), AUB-E (endometriyal), ve AUB-N (sınıflandırılmayan)) Grup 2'yi oluşturmaktaydı (8). LNG-RİA takılmadan önce hastanın rutin laboratuvar tahlilleri, transvajinal ultrasonu (Mindray M5), 4-6 mm Karman kanülle küretaj ve emici küretle kavite kontrolü yapıldı. Hastaların 6 ay içindeki vajinal yayma sonuçları normal idi. Endometriyal örneklemede premalin ve malin hücre görülen hastalar çalışmaya alınmadı. Transvajinal ultrasonla hastaların uterus boyutları, endometriyal kalınlıkları ve Grup 2'yi oluşturduğumuz hastaların miyom boyutlarına bakıldı ve bu değerlerin ölçümü 6 ay sonra tekrarlanarak ilk değerlerle karşılaştırıldı. Ultrasonografi ile uterus ve leiomyomaların hacmi menstruasyonun erken proliferatif fazında ölçüldü. Uterus ve leiomyomaların üç çapı kullanılarak yapılan hacim hesaplanmasında elipsoid tümörlerde kullanılan formül kullanıldı: Tümör hacmi= $4/3 \times \pi \times r_1 \times r_2 \times r_3$

BULGULAR

Miyoma uteri ile iliřkili menorajisi olan 36 (Grup 1) ve idiyopatik menorajisi olan 71 hasta (Grup 2) retrospektif olarak deęerlendirildi.

Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması 41 (41,2±4,9), Grup 2'dekilerin ise 42 (42,1±5) idi. Grup 1'deki hastalardan 31'i (%80,5), Grup 2'dekilerin ise 63'ü (%88) multipardı. Her iki gruptaki hastanın yaş, gebelik ve doğum sayısı, eşlik eden hastalık, fizik bulguları arasında fark yoktu (Tablo 1).

Grup 1'deki hastaların 7'sinde (%19,4) submuköz miyom, 18 hastada (%50) intramural miyom, 3 hastada (%8,3) subseröz myom, 8 hastada (%22,2) çoğul miyom vardı. Miyomların ortalama büyüklüğü 3,1±1,2 cm idi. Sınırlar 1.2-6.5cm idi.

Grup-1'deki hastaların ortalama uterus hacmi (126±15,3 cm³), Grup 2'dekilerden (104,4±13,5 cm³) fazlaydı (p=0,03). LNG-RİA takıldıktan 6 ay sonra

uterus hacim ölçümü yapıldı. Grup 1'de ortalama uterus hacmi 112±12,4 cm³, Grup 2 'de ise 95±11,4 cm³ olarak ölçüldü.

LNG-RİA takıldıktan 6 ay sonra yapılan uterus hacmi ölçümlerinde Grup 1de 14±4,3cm³ ve Grup 2 deki 11,1±4 cm³'lik azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüdi (p=0,08,p=0,1) (Tablo 2).

Uterus miyom hacmindeki 3,1±2cm³ azalma ise istatistiksel olarak anlamlı çıktı. (p=0,04)

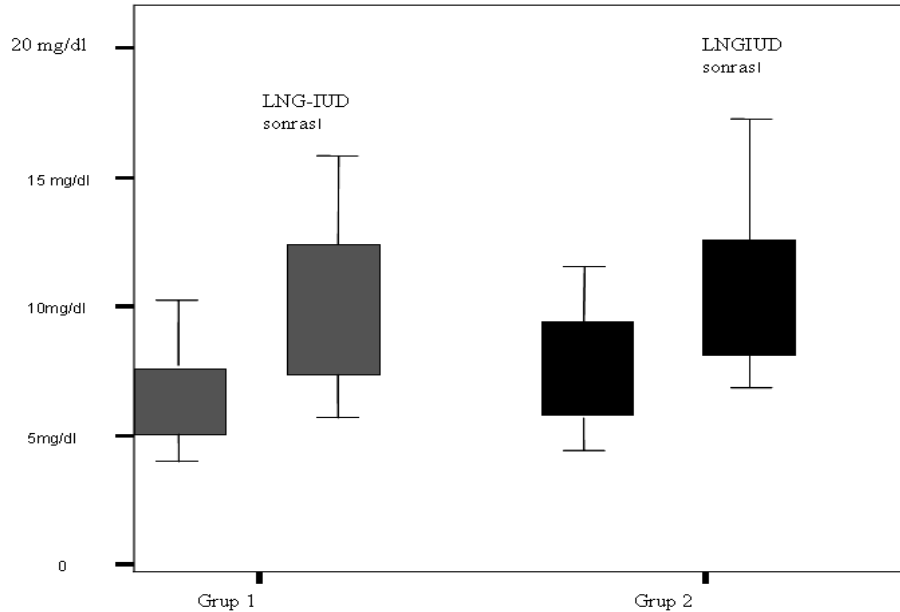
LNG-RİA uygulamasını takiben 6.ayda yapılan endometriyal kalınlık ölçümünde gruplar arasında fark saptanmadı.(Grup1: 6,3±2 / 5,9±1,4 mm), (Grup 2: 5,9±1,9 / 5,4±1,3 mm) (p=0,4) ,(p=0,6).

Her iki grubunda LNG-RİA takıldıktan sonraki hemoglobin düzeyleri anlamlı olarak artmıştır.(Grup 1: 3,1±1, grup2: 3,6±1,5) (p=0,04 ve p=0,04).Gruplar arasında ise anlamlı fark yoktur.(p=0,07) (Grafik 1).

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

	Grup 1 (36)	Grup 2 (71)	P
Yaş	41,2±4,9	42,1±5	0,3
Gebelik sayısı	3,1±1,5	3,2±1	0,4
Doğum sayısı	2,3±1	2,6±1,3	0,5
Düşük sayısı	0,8±0,5	0,6±0,5	0,6

Hgb mg/dl



Grafik 1. Her iki grubun LNG-RİA takılmadan önce ve 6 ay sonraki hemoglobin değerleri

Tablo 2. LNG-RİA kullanımının uterus/myom hacmi ve endometriyal kalınlık üzerine etkisi

	LNS RİA Öncesi	LNS RİA Sonrası	p
Uterus hacmi			
Grup 1	126±15,3 cm ³	112±12,4 cm ³	p=0,08
Grup 2	104,4±13,5 cm ³	95±11,4 cm ³	p=0,1
Myom hacmi			
Grup 1	6,1±3,2cm ³	3,3±2 cm ³	p=0,04
Endometriyal kalınlık			
Grup 1	6,3±2 mm	5,9±1,4 mm	P=0,4
Grup 2	5,9±1,9 mm	5,4±1,3 mm	P=0,6

TARTIŞMA

Anormal uterin kanama kadınların sosyal yaşamını olumsuz yönde etkileyen önemli bir klinik problemdir. Doğurma yetisi devam eden aynı zamanda cerrahi tedavi istemeyen hastalar için histerektomiye karşı LNG-RİA seçeneği önerilmiştir. LNG-RİA'nın menstrüel kan kaybında belirgin azalmaya neden olduğunu destekleyen çalışmalar olsa da, bunun tersini savunan araştırmacılar da vardır. Mercorio ve arkadaşlarının 2003 yılında leiomyoma bağlı menorajisi olan 19 olguda yaptıkları çalışmada; 12 aylık takip sonunda 14 olguda menorajinin devam ettiği, 4 olguda hipomenore ve 1 olguda amenore geliştiği gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak; leiomyomaya bağlı menorajilerde LNG-RİA tedavisinin, menstrüel kan kaybında azalma açısından faydasının olmadığını savunmuşlardır (9). Wildemeesch ve arkadaşlarının 40 olguda yaptığı çalışmada; olgular intauterin araç takıldıktan sonra MRI ile izlenmiştir. Uterus ve leiomyomaların büyüklükleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve süresince fark görülmemiştir (10). Grigorieva ve arkadaşlarının 67 olguda yaptığı çalışmada; bir yıllık izlemde uterus ve leiomyoma hacminde küçülme tespit edilmiştir (11). Fakat bu çalışma randomize kontrollü bir çalışma değildir. Bizim çalışmamızda her iki grubunda uterus hacmi azalmış fakat istatistiksel fark oluşmamıştır. Miyom hacminde ise altı aylık kontrol sonrası anlamlı olarak azalma görüldü (3,1±2cm³ azalma) (p=0,04).

LNG-RİA'nın en önemli etkisi endometriyumda atrofi oluşturmasıdır. Levonorgestrel salınımı sonucu endometriyum stromasında yüksek oranda desidualizasyon ve lökosit infiltrasyonu görülür. Epitelyal bezlerin salgı aktiviteleri kaybolur ve endometriyumun proliferasyonu baskılanır. Bu ise endometriyumun fonksiyonel tabakasında incelleme ile sonuçlanır. Çalışmamızda endometriyal kalınlık 6 ay sonunda

azalma gösterdi. LNG-RİA takılmadan önce hastalara tam küretaj yapıldığı için bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olmadı.

Hastalarda 27'si altı ay sonraki kontrollerine gelmedikleri için, 2 hasta menorajinin artması nedeniyle, 2 hasta ise ilk üç ay içinde lekelenme tarzında kanamaları nedeniyle rahim içi araçlarını çıkarttıkları için çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmamızda LNG-RİA takıldıktan sonraki hemoglobin düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. (Grup 1: 3,1±1, grup2: 3,6±1,5) (p=0,04 ve p=0,04). LNG-RİA uygulaması ile uterus ve miyom hacminde küçülme, menorajide etkin düzeyde kontrol sağlanmıştır. Tedaviye hasta uyum oranımız %77.5 (107/138) olup ülkemiz koşulları için yüksek denebilir.

SONUÇ

Üreme yetisini korumak isteyen miyoma bağlı veya idyopatik menorajisi olan hastalarda LNG-RİA uygulanması diğer tıbbi ve cerrahi tedaviler yanında iyi bir seçenek oluşturabilir.

KAYNAKLAR

1. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The main Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 556-65
2. Rock AJ, Jones WH (eds). *Te Linde's Operative Gynecology* 9th ed. Chap 30. Philadelphia: Williams & Wilkins Lippincott 2003; 753-98
3. Irvine GA, Campbell-Brown B, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol*. 1998;105:592-8.
4. Kayıçioğlu F. Levonorgestrelli Rahim İçi Sistem. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2012;5(1):43-52
5. Xiao BL, Zhou LY, Zhang XL, Jia MC, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of

- levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 41: 353-62
6. Gnay T, Tfeki C, İlter E, Akyol H, cal A. Atipisiz basit endometrial hiperplazi ve menoraji tedavisinde levonorgestrel salgılayan rahim ii aracın (Mirena®) etkinliği. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007;17(1):7-13
 7. Starczewski A, Iwanicki M. Intrauterine therapy with levonorgestrel-releasing IUD of women with hypermenorrhoe secondary to uterine fibroids. *Ginekol Pol* 2000; 71: 1221-5
 8. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113(1):3-13.
 9. Mercorio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, et al. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myomarelated menorrhagia. *Contraception* 2003; 67: 277-80
 10. Wildemeersch D, Schacht E. The effects on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel- releasing drug delivery system: a pilot study. *E J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 74-79
 11. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79(5):1194-98

İLETİŐİM

Uzm. Dr. İbrahim KARACA
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniđi, İzmir
Tel:0 507 286 44 74
E-Posta: dbrahimkaraca@hotmail.com