

Levonorgestrelli Rahim İçi Araç Uygulanan Menorajili Hastalara Ait Menstruasyon Patern Değişikliklerinin ve Anemi Üzerine Olan Etkilerinin Tedavinin Birinci Yılındaki Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effects of Levonorgestrel-Releasing System on Anemia and Changes of Menstrual Pattern at the First Year of Treatment of Menorrhagia

Cihangir UZUNÇAKMAK *, Ebru AKBAY **, Murat EKİN **, Zeynep AKÇIĞ **

* İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

** Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı 1 yıllık takipte levonorgestrel salgılayan intrauterin sistemin (LNG-IUS) menoraji tedavisindeki etkinliğini araştırarak, kanama miktarına, menstruasyon paternine, serum ferritin ve hemoglobin seviyelerine olan etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Menoraji nedeniyle LNG-IUS uygulanan 50 hastanın kanama paternleri kaydedilip, piktoriyal (resimli) skorlama sistemi kullanılarak kanama miktarları değerlendirildi. Bu veriler serum ferritin ve hemoglobin değerleri ile birlikte, 1 yıl sonraki verilerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma sonunda 43 (%86) hastaya ulaşılabildi ve ortalama yaş $40,46 \pm 5,79$ olarak tespit edildi. Hemoglobin seviyelerinde (tedavi öncesi $11,14$ gr/dL, tedavi grubunda $12,08$ g/dL; $p=0,006$), ferritin seviyelerinde (tedavi öncesi $9,84 \pm 1,88$ µg/L, tedavi grubunda $46,24 \pm 2,92$ µg/L; $p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur. Piktoriyal kartla yapılan değerlendirmede ise tedavi öncesine göre kanama miktarı tedavi grubunda anlamlı oranda azalmıştır (piktoriyal skor; tedavi öncesi $191 \pm 9,62$ vs tedavi grubu $36 \pm 6,97$; $p < 0,001$).

Sonuç: LNG-IUS menoraji tedavisinde çok etkin bir yöntem olup, özellikle üreme çağındaki kadınlarda hem kullanımının geri dönüşlü olması hem de etkinliğinin yüksek olması nedeniyle birinci seçenek tedavi yöntemi olabilir.

Anahtar kelimeler: levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem, piktoriyal (resimli) skorlama sistemi, ferritin, hemoglobin

SUMMARY

Objective: The aim of this study is to evaluate the effect of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) on menorrhagia and determine the changes in the amount of menstrual bleeding, menstruation patterns and serum ferritin levels at 1st year of the follow up period relative to pretreatment levels.

Material and Methods: Menstrual bleeding scores are evaluated by using pictorial blood assessment chart. Menstrual bleeding scores, bleeding patterns, serum ferritin and hemoglobin levels were compared with preinsertion and on-treatment group.

Results: Forty-three (68.75 %) women were eligible for control in the on-treatment group. Mean age of the patients was 40.46 ± 5.79 years. A statistically significant increase was detected in hemoglobin (pre-treatment 11.14 gr/dL, on-treatment 12.08 g/dL; $p=0.006$) and ferritin levels (pre-treatment 9.84 ± 1.88 µg/L, on-treatment 46.24 ± 2.92 µg/L; $p=0.001$). When pre-insertion and on-treatment groups were compared, the pictorial scores were found to be statistically significantly decreased (pictorial score 191 ± 9.62 vs 36 ± 6.97 ; $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: Lesser amount of blood loss in LNG-IUS users is remarkable. LNG-IUS may be the first choice in the treatment of menorrhagia especially in reproductive age because of its reversibility and efficiency.

Key words: levonorgestrel releasing intrauterine system, pictorial blood assessment, ferritin, hemoglobin

Alındığı tarih: 06.03.2013

Kabul tarihi: 09.04.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Cihangir Uzunçakmak, S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 34310 Samatya - İstanbul

e-posta: cuzuncakmak@gmail.com

GİRİŞ

Dünya genelinde reproduktif çağıdaki kadınların % 30.2'sinde tespit edilen demir eksikliği anemisinin bu yaş grubundaki en sık nedeni menorajidir ^(1,2). Demir eksikliği tanısında serum hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) düşüklüğünün yanı sıra serum ferritin seviyeleri de yardımcıdır. Demir eksikliği anemisinin tanısında kullanılan serum ferritin seviyesi total vücut demir depoları ile ilişkilidir ⁽³⁾. Bu nedenle serum ferritin düzeyi ölçümü dolaylı olarak vücuttaki demir depolarının gösterilmesinde güvenilir ve non invazif bir yöntem olarak kullanılmaktadır ⁽⁴⁾.

Menoraji tedavisinde dünya çapında yaygın olarak kullanılmaya başlanan Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem (LNG-IUS - Mirena[®], Lerias OY, Turku, Finland), 1990`da üretildiği ülke Finlandiya`da, 2000 yılında da Amerika`da ilk olarak kontrasepsiyon endikasyonu ile piyasaya sürülmüştür ⁽⁵⁾. Sonrasında myoma uteri, adenomyosis, hormon replasman tedavisi, endometriosis, dismenore gibi birçok endikasyonda tedavi seçeneği olarak kendine yer bulmuştur ⁽⁶⁾. LNG-IUS dikey bir sap etrafında steroid rezervuarlı basit bir plastik T şeklinde baryum sülfat içeren bir rahim içi araçtır. Bu rezervuar, polidimetilsiloksan elastomerle karıştırılan 52 mg levonorgestrel'den yapılan bir koldan oluşmakta olup, 24 saatte 20 µgr uterus içi salınımı düzenleyen bir zarla örtülüdür ⁽⁷⁾.

Çalışmamızda LNG-IUS`in menoraji tedavisinde etkinliğini değerlendirebilmek için piktoriyal (resimli) skorlama sistemi kullanılmış olup, menstruasyon düzenine, serum ferritin ve Hb seviyelerine olan etkileri birinci yılın sonunda

tedavi öncesiyle karşılaştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin jinekoloji polikliniğine menoraji yakınması ile başvuran 50 hasta dâhil edildi. Çalışma dışı tutulma kriterleri; gebelik, pelvik enfeksiyon, aktif tromboembolik hastalık, malignensiler, anormal uterin kanama yapabilecek sistemik veya jinekolojik patolojiler ve anormal endometrial örnekleme sonuçları olarak belirlendi.

Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Uygulama yapılmadan önce hastalar bilgilendirilerek, yazılı ve sözlü onamları alınmıştır. Çalışmada "Helsinki Bildirgesi"ne ait ilkelere uyulmuştur.

Pipelle yapılan endometrial örnekleme sonucu endometriyal bir patoloji gelmeyen hasta grubundan kan alınarak hastanemiz biyokimya laboratuvarında hemogram ve serum ferritin düzeyleri çalışıldı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların, menstrual paternleri tespit edilip, kanama miktarları piktoriyal skorlama sistemi kullanılarak kaydedildi (Tablo 1). Piktoriyal kart lekelenmiş pedlerin, tamponların ve pıhtıların görülmesine göre değerlendirilmiş olup, yüz ve üzeri puanlar orijinal formunda olduğu gibi aşırı menstruasyon olarak kabul edildi ⁽⁸⁾.

Bu işlemleri takiben LNG-IUS uygulama prensibine uygun bir şekilde yerleştirildi. Çalışma süresince hastalara antianemik tedavi verilmedi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmadı.

Tablo 1. Piktoriyal (Resimli) Kart Skalası.

Havlu		Tampon		Pıhtı	
1 puan	Hafifçe lekelenmiş her havlu	1 puan	Hafifçe lekelenmiş tampon	1 puan	Küçük
5 puan	Orta derecede lekeli havlu	5 puan	Orta derecede lekeli tampon	5 puan	Büyük
20 puan	Havlu tamamen kanla kaplı	10 puan	Tampon tamamen kanla kaplı		

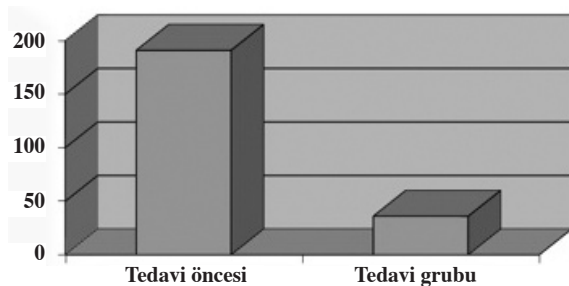
*Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Bir yıllık süre sonunda hastalara iletişim bilgilerinden ulaşılarak hastalar kontrole çağrıldı. Bir yıl sonraki kontrolde aynı şekilde menstruasyon değişiklikleri kaydedilerek, piktoriyal skorlama sistemi ile menstruasyondaki kanama miktarları değerlendirildi. Hastalara ait hemogram ve serum ferritin düzeyleri yine hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 50 olgu ile başlanmasına rağmen, 1 yıllık süre sonunda 43 hasta değerlendirmeye alınabildi. Olguların yaşları 29 ile 51 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 40.46 ± 5.79 'dur. Birinci yılın sonunda hastaların 2'si aşırı menstruasyon nedeniyle tedaviden vaz geçerek kendi isteğiyle LNG-IUS'i çıkarttırmış olup, iki hasta aşırı kanama nedeniyle histerektomize olmuştur. Tedaviyi bırakan 2 hastada oral progesteron tedavisine geçilmiştir. Bir hastada alet kendisi çıkmış, iki hastaya ise ulaşılamamıştır. Tedaviyi sürdürme oranı % 86 olarak bulunmuştur.



Şekil 1. Menstruasyon başına ortalama piktoriyal skorlar.

Çalışmamızda tedavinin birinci yılında 43 hastanın 18 (% 42)'i düzenli menstruasyon görürken, 11 (% 26)'i oligomenore, 5 (% 11)'i amenore, 9 (% 21)'u tanesi ara kanama tariflemektedir. Tedavi öncesi 11.14 gr/dL olan Hb seviyeleri, tedavi grubunda 12.08 g/dL 'ye ($p=0.006$), hematokrit seviyeleri 34.08 ± 4.69 iken, tedavi grubunda 37.10 ± 4.25 'e ($p < 0.002$) serum ferritin seviyeleri ise tedavi öncesi $9.84 \pm 1.88 \text{ } \mu\text{g/L}$ iken, tedavi grubunda $46.24 \pm 2.92 \text{ } \mu\text{g/L}$ 'ya ($p=0.001$) artmıştır. Piktoriyal kartla yapılan skorlamada tedavi öncesi piktoriyal skor $191 \pm 9,62$ /menstruasyon (aralık: 124-465) iken, tedavi grubunda $36 \pm 6,97$ /menstruasyona (aralık: 0-126) düşmüştür ($p < 0.001$) (Tablo 2). Piktoriyal kartla yapılan değerlendirmeye göre birinci yılın sonunda 21 kadının 50'den küçük, 13 kadının 50-70 arasında, 7 kadının 70-100, 2 kadının ise 100'den daha fazla kanama skoruna sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Tedavi öncesi ve LNG-IUS uygulamasının 1. yılına ait hemoglobin, hematokrit ve ferritin seviyelerinin karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi	Tedavi grubu	p
Hb g/dl	11.14 ± 1.83	12.08 ± 1.58	0.006*
Htc %	34.08 ± 4.69	37.10 ± 4.25	0.002*
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	9.84 ± 1.88	46.24 ± 2.92	0.001*

- Paired samples test

* $p < 0.01$

TARTIŞMA

Menoraji üreme çağındaki kadınlara ait en sık kadın doğum polikliniğine başvuru nedenlerinden olup⁽⁸⁾, subjektif olarak yoğun veya sık menstruasyon görme olarak tanımlanır. Bunu objektif olarak ölçmek için ileri tekniklere ve uzun bir zamana gereksinim bulunmaktadır. Piktoriyal (resimli) kart uygulaması kadınların kendilerinin yaptığı puanlamayla elde edilen yarı objektif basit bir skorlama sistemi olup, ilk olarak Higham ve ark.^(8,9) tarafından tanımlanmıştır. Bu uygulamanın doğruluğu tartışmalı olsa da, halen en pratik yöntem olup, % 86 sensitivitesi ve % 89 spesifitesi olduğu belirtilmiştir⁽¹⁰⁾.

Demir eksikliği anemisi için kadınlarda değişik değerler dile getirilmekle birlikte, Hb <10–11.5 g/dL'nin altı anemi olarak kabul edilmekte olup, ferritin düzeylerinin 12 µg/L'den düşük olması tanıyı destekleyici ana kriterdir. Ferritin düzeyleri demir eksikliği tanısında en güçlü testtir ⁽¹¹⁾. Serum Hb değerleri ortalama yaklaşık 11 g/dl olan hasta grubumuzda LNG-IUS uygulamasını takiben 1. yılın sonunda ortalama 1 g/dL hemoglobin artış sağlanmıştır. Serum ferritin değerlerinde ise bu sürede yaklaşık 5 kat artış olmuştur. Çalışmamızda LNG-IUS menstruasyon miktarını piktoriyal skorlamaya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmıştır. Piktoriyal kart uygulaması yapılan bir başka çalışmada ilk 3 aylık LNG-IUS kullanımında % 84,5, 6 aylık kullanımında % 92,9 oranında menstruasyonda azalma tespit edilmiştir ⁽¹²⁾. LNG-IUS'in menoraji tedavisinde etkin bir yöntem olup, histerektomiye alternatif olduğuna dair birçok çalışma yayınlanmakta olup, LNG-IUS kullanımı ile ilgili klinik yararın tedavide geçen süreyle birlikte arttığı belirtilmiştir ⁽¹³⁾.

Menorajide tedavi spektrumu oldukça geniştir. Siklik hormon tedavisinden histerektomiye kadar uzanan birçok tedavi seçeneği halen kullanılmaktadır. LNG-IUS, progesteronlar, non-steroid antinflamatuar ilaçlar, traneksamik asit ve gonadotropin salgılayan ilaçlar bunlara örnektir ⁽¹⁴⁾. LNG-IUS mefenamik asite göre PBAC skorlarında daha iyi bir iyileşmeye neden olurken ⁽¹⁵⁾, başka bir çalışmada antifibrinolitik ajanların % 20-25, oral kontraseptiflerin % 40-50 oranında menstruasyonu azalttığı tespit edilmiş olup, aynı çalışmada LNG-IUS'in % 86–97 oranında menstruasyonu azalttığı bulunmuştur ⁽¹⁶⁾. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada LNG-IUS histerektomiye gerek kalmadan tedaviye yanıtta oral kontraseptifler, traneksamik asit, endometrial ablasyon gibi yöntemlere kıyasla daha başarılı bulunmuştur ⁽¹⁷⁾.

LNG-IUS'in aşırı menstrüel kanamayı azaltan etkisi levonorgestrelin lokal progestogenik etki-

si nedeniyle olur ⁽¹⁸⁾. Yeni yayınlanan bir makalede LNG-IUS'in ovulatuvar fonksiyonu baskılandığı belirtilmiş ⁽¹⁹⁾ olup, buna ek olarak levonorgestrelin endometriyal kan damarlarına direkt etki ettiği, angiogenik faktörleri ve ekstrasellüler matriks oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir ⁽²⁰⁾. Bunun da kanama miktarını azalttığı dile getirilmiştir ⁽²⁰⁾. LNG-IUS oral yoldan kullanılan preparatlara nazaran hedef genital dokuya ulaşmak için daha az miktarda hormona gereksinim duyduğu için sistemik yan etkileri oral preparatlara göre daha azdır ⁽²¹⁾.

Çalışmamızda tedavinin birinci yılında hastaların 11'i oligomenore, 5'i amenore, 9'u ara kanama tariflemektedir. Hurskainen ve ark.'nın ⁽²²⁾ çalışmasında 5 yıllık süre sonunda hastaların % 75'inde amenore, % 19'unda düzensiz ara kanama ve % 6'sında lekelenme olduğu kaydedilmiştir. Amenore ve lekelenme gibi menstruasyon patern değişiklikleri tedaviden vazgeçmenin en sık nedeni olarak ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, hastalara yaşanacak siklus değişiklikleri hakkında bilgi vermek hasta uyumu ve tedaviye devam açısından önemlidir. LNG-IUS maliyeti ve etkinliği göz önüne alındığında menoraji tedavisinde birçok yöntemle göre daha üstün olup, üreme çağındaki hastalarda geri dönüşlü olması nedeniyle ilk planda tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Palacios S.** Gynecol Endocrinol. The management of iron deficiency in menometrorrhagia. 2011;27 Suppl 1:1126-1130.
2. World Health Organisation. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia 2008;7.
3. **Adams JW.** Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (editors). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. USA: McGraw-Hill Companies 2005;586-592.
4. **Tam KF, Lao TT.** Hb and red cell indices correlated with serum ferritin concentration in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:427-431.

- [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00422-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00422-0)
5. **Byg KE, Milman N, Hansen S, Agger AO.** Serum Ferritin is a Reliable, Non-invasive Test for Iron Status in Pregnancy: Comparison of Ferritin with Other Iron Status Markers in a Longitudinal Study on Healthy Pregnant Women; Erythropoiesis. *Hematology* 2000;5:319-325. PMID:11399631
 6. **Inki P.** Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2007; 75(6):161-166. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2006.12.016> PMID:17531611
 7. **Jensen Jeffrey T.** Contraceptive and Therapeutic Effects of the Levonorgestrel Intrauterine System. *An Overview Obstetrical and Gynecological Survey* 2005;60(9):604-612. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000175805.90122.af>
 8. **Lukes AS, Baker J, Eder S, Adomako TL.** Daily menstrual blood loss and quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond Engl)* 2012;8(5):503-511. <http://dx.doi.org/10.2217/whe.12.36> PMID:22934724
 9. **Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW.** Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *BR J Obstet Gynaecol* 1990;97:734-739. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb16249.x> PMID:2400752
 10. **Reid PC, Coker A, Coltart R.** Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *BJOG* 2000;107:320-322. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13225.x> PMID:10740326
 11. **Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB.** Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60(10):1309-1316. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.228874> PMID:21561874
 12. **Jan Endrikat et al.** The levonorgestrel-releasing intrauterine system provides a reliable, long-term treatment option for women with idiopathic menorrhagia. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:117-121. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-1902-1> PMID:21475963
 13. **Endrikat J, Vilos G, Muysers C, Fortier M, Solomayer E, Lukkari-Lax E.** The levonorgestrel-releasing intrauterine system provides a reliable, long-term treatment option for women with idiopathic menorrhagia. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(1):117-121. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-1902-1> PMID:21475963
 14. "CG44 Heavy menstrual bleeding: Understanding NICE guidance" (PDF). National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). 24 January 2007.
 15. **Reid PC, Virtanen-Kari S.** Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG* 2005;112(8):1121-1125. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00642.x> PMID:16045528
 16. **Milsom I.** The levonorgestrel-releasing intrauterine system as an alternative to hysterectomy in peri-menopausal women. *Contraception* 2007;75: 152-154. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2007.01.003> PMID:17531608
 17. **Kaunitz AM, Inki P.** The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review. *Drugs* 2012;72(2):193-215. <http://dx.doi.org/10.2165/11598960-000000000-00000> PMID:22268392
 18. **Zalel Y, Shulman A, Lidor A, Achiron R, Mashiach S, Gamzu R.** The local progestational effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a sonographic and Doppler flow study. *Human Reproduction* 2002;11:2878-2880. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.11.2878>
 19. **Gemzell-Danielsson K, Berger C, PGLL.** Emergency contraception mechanisms of action. *Contraception* 2013;87(3):300-308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.021> PMID:23114735
 20. **Bouchard P.** Current and future medical treatments for menometrorrhagia during the premenopause. *Gynecol Endocrinol* 2011;27 Suppl 1:1120-1125. <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2012.638754> PMID:22182055
 21. **Kriplani A, Singh BM, Lal S, Agarwal N.** Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;97(3):190-194. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.01.009> PMID:17382331
 22. **Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al.** Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004;291:1456-1463. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.12.1456> PMID:15039412