

# RAHİM İÇİ ARACA BAĞLI MENORAJİDE PROSTAGLANDİN İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİSİ\*

THE EFFECT OF PROSTAGLANDIN INHIBITORS IN INTRAUTERINE DEVICE INDUCED MENORRHAGIA

E. Zeynep Tuzcular Vural<sup>1</sup>, Işık Göneç<sup>2</sup>, Eşref Yazıcıoğlu<sup>3</sup>, Rauf Özarsan<sup>4</sup>

## Özet

Rahim içi araç (RİA) uygulandıktan sonra menorajiden yakınan 22 hastaya, menstrüel kanama süresince, günde iki eşit dozda 400 mg ibuprofen verildi. Olguların 18'inde (%81.8) menstrüel kan akımında azalma oldu, 19'unda (%86.4) menstrüasyon süresi kısaldı. Başarısız 4 olguda ek patoloji (myoma uteri) tespit edildi. Bir prostaglandin inhibitörü olan ibuprofenin bu etkisi, menorajide endometriumdaki anormal prostaglandin sentetaz aktivitesini inhibe etmesine bağlandı. RİA'ya bağlı menorajilerde ibuprofenin başarılı olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar sözcükler:** Rahim içi araç, menoraji, prostaglandin inhibitörleri

## Summary

22 patients using an intrauterine device (IUD) complaining of menorrhagia, were treated with two equal doses of 400 mg of ibuprofen daily during their menstrual period. In 18 (%81.8) of the cases there was a decrease in the menstrual blood flow, in 19 (%86.4) of the cases the menstrual periods were shortened in duration. In the 4 cases in which the treatment was unsuccessful, a coexisting pathology (myoma uteri) was discovered. The effect of ibuprofen, a prostaglandin synthesis inhibitor, was thought to be the inhibition of abnormal prostaglandin synthetase activity accompanying menorrhagia. It was concluded that ibuprofen is successful in treating IUD induced menorrhagia.

**Key words:** Intrauterine device, menorrhagia, prostaglandin inhibitors

## Giriş

Rahim içi araçlar (RİA) uzun süreli, etkili ve güvenilir kontrasepsiyon sağlamaları nedeni ile dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak menstrüel kan akımında artma RİA'lar ile ilgili en sık görülen şikayettir.<sup>1</sup> Bu şikayet kullanılan RİA'nın cinsi, yüzey alanı, uygulayıcının tecrübesi, RİA uygulanan şahsın özelliklerine göre değişmektedir.<sup>2,3</sup> RİA'ların etki mekanizması henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir.<sup>2</sup> RİA'ların endometriumda çeşitli morfolojik değişiklikler meydana getirdikleri gösterilmiştir ve menorajinin buna bağlı olabileceği düşünülmektedir. RİA çıkarılma nedenlerinin önemli bir kısmını oluşturan bu problemin giderilmesinde son yıllarda çeşitli tedaviler üzerinde durulmaktadır.

Biz bu çalışmada, bir prostaglandin inhibitörü olan ibuprofenin etkisini araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Aile Planlaması Ünitesine menoraji şikayeti ile başvuran ve RİA kullanan 22 hasta çalışma kapsamına alındı. Anamnezleri alınan hastaların jinekolojik muayeneleri yapıldı. Her hastadan, RİA'nın normal lokalizasyonda olup olmadığını araştırmak için jinekolojik ultrasonografi istendi. Hastalara menstrüel kanama boyunca günde iki eşit dozda 400 mg ibuprofen verildi ve menstrüasyon süresini, menstrüasyon süresince kullanılan ped sayısını not etmeleri istendi. Hastalar iki siklus sonra kontrole çağrılarak bulguları kaydedildi.

\* Bu çalışma 2. Ulusal Aile Hekimliği Kongresinde tebliğ edilmiştir. (7-8 Aralık 1995, Ankara).

<sup>1</sup> Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Aile Hekimliği Uzmanı

<sup>2</sup> Haydarpaşa Numune Hastanesi, Aile Hekimliği Uzmanı

<sup>3</sup> Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

<sup>4</sup> Marmara Üniversitesi İstatistik ve Kantitatif Araştırma ve Uygulama Merkezi, Araştırma Görevlisi

## Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 22 hastanın yaş ortalaması  $33.6 \pm 7.2$  (25-41 yaş arasında) olarak bulundu. Ortalama gebelik sayısı 4.6 (2-7 arasında), ortalama doğum sayısı 2.9 (2-4 arasında) olan hastaların ortalama RİA kullanım süresi 3.1 yıl (5ay-6yıl arasında) idi.

Yapılan jinekolojik ultrasonografi sonuçlarına göre tüm hastaların RİA'ları normal lokalizasyonda idi. 4 hastada ek patoloji olarak myoma uteri olduğu görüldü. Tedavi sonuçları istatistiksel olarak eşli T-testi ile değerlendirildi.

Tedavi öncesi ve ibuprofen tedavisi sonrası menstrüel kanama sırasında kullanılan toplam ped sayısı Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1** Tedavi öncesi ve ibuprofen tedavisi sonrası menstrüel kanama sırasında kullanılan ped sayısı

	RİA'a bağlı menoraji	Myoma uteri
Tedavi öncesi kullanılan ped sayısı	$20.8 \pm 5.6$	$19.6 \pm 3.3$
Tedavi sonrası kullanılan ped sayısı	$13.7 \pm 4.3$	$18.2 \pm 4.5$

RİA'a bağlı menoraji saptanan olguların 18'inde (%81.8) tedavi sonrasında kullanılan toplam ped sayısında azalma görüldü. Buna göre menstrüel kanama miktarı %34.1 oranında azaldı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p > 0.05$ ). Myoma uteri saptanan hastalarda ise kullanılan toplam ped sayısında hafif bir azalma saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p < 0.05$ ). Tedavi sonrası menstrüel kanama miktarında azalma açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

Tedavi öncesi ve ibuprofen tedavi sonrası menstrüasyon süresinde görülen değişiklikler Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 2** Tedavi öncesi ve ibuprofen tedavisi sonrası menstrüel kanama sırasında kullanılan ped sayısı

	RİA'a bağlı menoraji	Myoma uteri
Tedavi öncesi menstrüasyon süresi	$8.7 \pm 2.7$	$9.4 \pm 1.7$
Tedavi sonrası menstrüasyon süresi	$6.1 \pm 2.2$	$8.3 \pm 1.9$

RİA'a bağlı menoraji saptanan hastaların 19'unda (%86.4) menstrüasyon süresinde azalma saptandı.

Myoma uteri saptanan olguların 3'ünde menstrüasyon süresi azalmazken, bir olguda azalma görüldü. Fark anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

## Tartışma

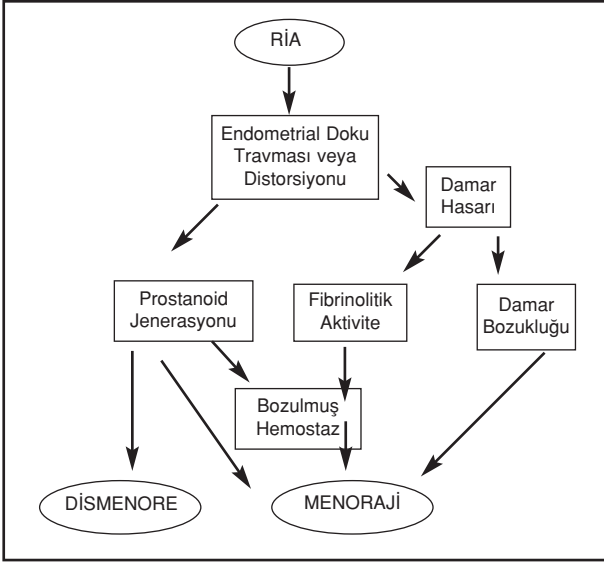
RİA'lara bağlı menoraji, fiziksel rahatsızlık vermesinin yanısıra demir eksikliği anemisine yol açtığı için de tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Bu durumu önlemek için yeni RİA'ların geliştirilmesine rağmen RİA'ların en önemli çıkarılma nedeni kanamadır. RİA kullanmayan kadınlarda menstrüasyon sırasında ortalama kan kaybı 32 ml iken RİA kullananlarda 72 ml'ye kadar çıkmaktadır.<sup>4</sup> Barthwal ve arkadaşları, RİA uygulanan maymunlarda menstrüel demir kaybının %123, menstrüasyon süresinin %115 arttığını göstermişlerdir.<sup>5</sup> Yapılan çalışmalarda menorejisi olan kadınlarda endometrium ve myometriumdan prostaglandin salınmasında artma olduğu ve bunların da vazodilatör ve antiagregan özellikleri ile kanamaya yol açtıkları gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Bazı çalışmalara göre RİA'ın cinsi, büyüklüğü gibi değişkenler menoraji insidansını artırırken,<sup>1-3</sup> bazı araştırmacılar ise bunların çok az etkili olduğunu söylemektedirler.<sup>7</sup> Bakırlı RİA'ların antifibrinolitik aktiviteyi azaltarak kanamayı azalttığı düşünülmektedir.<sup>7</sup>

RİA'lara bağlı menorajilerde değişik tedavi şekilleri denetlenmektedir. Bunlardan en sık kullanılanlar nonsteroid antiinflamatuvar ve antifibrinolitik droglardır.<sup>5-10</sup> Bunların dışında *Boerhaavia diffusa* bitkisinin kökünün ekstresinin hayvan deneylerinde menoraji tedavisinde başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir.<sup>5</sup> Progesteron, GnRH analogları ve danazol gibi droglar da menoraji tedavisinde kullanılabilecek seçeneklerdir.<sup>11</sup>

Nonsteroid antiinflamatuvar droglar (NSAİD) yan etkilerinin az olması ve sadece menstrüasyon sırasında kullanılabilmeleri nedeni ile son yıllarda tercih edilmektedir.<sup>11-13</sup> Çeşitli çalışmalarda RİA'ların endometrial prostaglandinlerin salınımını artırarak dismenore ve menorajiye neden olduğu gösterilmiştir (Şekil 1). Hayvan deneylerinde uterus içine konan ipek bir ipliğin endometriumdaki prostaglandin konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Artış en çok prostaglandin F'de görülmektedir. NSAİD'lar menorejiyi, siklooksigenazı ve dolayısı ile prostaglandin F, prostaglandin E, prostasiklin ve tromboksanın da dahil olduğu prostanoid yapımını inhibe ederek tedavi etmektedirler.<sup>10</sup> Menstrüasyon boyunca prostaglandinler salındığı için NSAİD'lar, menstrüasyon süresince verilmelidir. NSAİD'lar endometrial prostaglandin yapımını inhibe ettikleri için uzun süreli kullanım kontraseptif etkinliğin azalmasına neden olabilir.<sup>10</sup> Hayvanlarda asetil salisilik asit verildiğinde kontraseptif etkinliğin azaldığı bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Prostasiklin, vazodilatör etkili olup uterus düz kasının gevşemesini sağlar ve trombosit agregasyonunu da inhibe eder. Böylece aşırı prostasiklin varlığında menoraji ortaya çıkar. Endometrial prostaglandinlerin oranı da menorajinin derecesi ile ilgili görülmektedir. Menorejisi olan kadınlarda prostasiklin E<sub>2</sub>'nin F<sub>2α</sub>'ya oranı, menorejisi olmayanlara göre daha fazladır.<sup>10</sup>



Şekil 1 RİA kullanan kadınlarda dismenore ve menoraji oluşumu<sup>10</sup>

Ayrıca 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub>'in miktarı normal kadınlara göre üç kez daha fazladır.<sup>15</sup> NSAİD'lar prostaglandinleri inhibe etmenin yanısıra trombosit agregasyonunu ve uterus vazokonstriksiyonunu arttırarak da menorajiyi tedavi etmektedirler.<sup>16</sup>

Çalışmamızda RİA'a bağlı menorajilerde ibuprofen kullanımının menstrüel kan kaybını ortalama %34.1 oranında azalttığını ve menstrüasyon süresini %29.9 oranında kısalttığını saptadık. Çalışmamızda myoma uteri tespit edilen ve RİA kullanan 4 hastada ise menorajide azalma saptanmadı. Bu sonuçtan yola çıkarak myoma uterili kadınlarda menoraji etiolojisinde prostaglandinlerden başka faktörlerin de rol oynadığı aklı gelmektedir. Endometrial fibrinolizis veya başka faktörler bir NSAİD olan ibuprofenin etkisiz olmasına neden olabilir.

Çalışmamızda, ibuprofenin RİA kullanan hastalarda menoraji tedavisinde etkili bir ajan olduğu, sadece menstrüasyon süresince kullanılması ve yan etki insidansının az olması nedeniyle kullanılmasının yararlı olduğu sonucuna varıldı.<sup>15</sup>

## Kaynaklar

1. Larsson G, Milsom I, Jonasson K, Lindstedt G, Rybo G. The long-term effects of copper surface area on menstrual blood loss and iron status in women fitted with an IUD. *Contraception* 1993; 48(5): 471-80.
2. Hatcher ve ark. Kontraseptif Yöntemler, Uluslararası Basım. Ankara, İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı Yayınları, 1990; 640-2.
3. Zyng J. Factors associated with Copper T IUD removal for bleeding/pain: A multivariate analysis. *Contraception* 1993; 48(1): 13-21.
4. Andrade AT, Pizarro-Orchard E. Quantitative studies on menstrual blood loss in IUD users. *Contraception* 1987; 36(1): 129-44.
5. Barthwal M, Srivastava K. Management of IUD-associated menorrhagia in female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Adv-Contracept* 1991; 7(1): 67-76.
6. Higenfeldt K. The role of prostaglandins and allied substances in uterine haemostasis. *Contraception* 1987; 36(1): 23-5.
7. Topozada M. Treatment of increased menstrual blood loss in IUD users. *Contraception* 1987; 36(1): 145-57.
8. Yarkoni S, Anteby SO. Treatment of IUD related menorrhagia by indomethacin. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1984; 11(4): 120-2.
9. Di-Lieto A, Catalano D, Miranda L, Paladini A. Action of prostaglandin synthetase inhibitors on IUD associated uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1987; 14(1): 41-4.
10. Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(5): 1255-65.
11. Shaw RW. Assessment of medical treatments for menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 11(101 Suppl): 15-8.
12. Ylikorkala O. Prostaglandin synthesis inhibitors in menorrhagia, intrauterine contraceptive device-induced side effects and endometriosis. *Pharmacol-Toxicol* 1984; 2 (75 Suppl): 86-8.
13. Ylikorkala O, Pekoren F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1986; 68(1): 10-2.
14. Testart J, Gauthier A. The action of antiinflammatory drugs on the fertility of female rats with intrauterine contraceptive devices. *J Reprod Fertil* 1981; 63: 257-61.
15. Smith SK, Abel MH, Kelly RW ve ark. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br Obstet Gynecol* 1981; 88: 434-42.
16. Van Eijkeren MA, Cristiaens GCML, Geuze HJ ve ark. Effects of mefenamic acid on menstrual hemostasis in essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1419-28.

Geliş tarihi: 02.02.1996

Kabul tarihi: 18.07.1997

## İletişim adresi:

Uz. Dr. E. Zeynep Tuzcular Vural  
Emin Bey Sok. Badem Sitesi  
A2 Blok Daire 1  
Acıbadem 81020 İSTANBUL  
Tel: (0216) 326 03 39