

Klinik Çalışma

Menoraji Olgularında Levonorgestrel Salgılayan İntrauterin Sistem ile Oral Lynestranolün Endometrial Patoloji Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması

*İbrahim POLAT, *Selda ATAR, *Murat BERKKANOĞLU, *Erdinç ATEŞ, *Ceyhun NUMANOĞLU,
*Züleyha GENÇ, **Yavuz CEYLAN

SSK Bakırköy Doğumevi, Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Kadın hastalıkları
ve Doğum Kliniği,

*Uzman Doktor, **Klinik Şefi

Yazışma adresi:Dr. İbrahim Polat, 7-8. kısım L-10 blok G kapısı D: 75, 34750 Ataköy/İSTANBUL
Tel: 0212 5607489 **e-mail:**ibrahimpolat@ttnet.net.tr

ÖZET

Amaç: Levonorgestrel salgılayan intrauterin sistem ile oral kullanılan lynestranolün, menoraji olgularındaki endometrial patolojiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, Haziran 2002 - Ekim 2002 tarihleri arasında anormal uterin kanama şikayeti ile hastanemiz kadın hastalıkları polikliniğine başvuran ve menoraji tespit edilen 58 hasta üzerinde yapılmıştır. 30 hastaya günlük 20 mikrogram levonorgestrel salınımlı rahim içi sistem (LNG-İUS, Mirena® ScheringAG) uygulandı, 28 hastaya adet 5-25 günleri arasında oral lynestranol 5mg 2x1 (Orgametril® Organon) verildi. Oral tedavi veya intrauterin sistem uygulanmadan önce bütün hastalara ultrasonografi, probe küretaj ve altıncı ay sonunda pipelle ile endometrial örnekleme yapılarak histopatolojik incelemeler yapıldı. Her iki tedavinin sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: LNG-İ US grubundaki hastaların %96,4'nde, lynestranol grubundaki hastaların %85,7'sinde mitotik aktivite baskılanmıştır. Endometrial patolojiler üzerine etkinlikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç: LNG-İUS ve oral lynestranol, endometrial patolojilerin düzeltilmesinde ve mitotik aktivitenin baskılanmasında etkili bulunmuştur. Bu da klinik olarak kanamanın azalması olarak ortaya çıkmaktadır. LNG-İUS daha başarılı görülmeyle beraber aradaki fark anlamlı değildi. LNG-İUS'in oral ilaçlara göre kullanım kolaylığı ve uzun süreli kullanım olanağı nedeniyle endometrial ablasyon ve histerektomiye alternatif olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Menoraji, Levonorgestrel, intravterin sistem, Endometrium, Lynestranol,

SUMMARY

Comparison of Endometrial Effects of Levonorgestrel Releasing Intrauterine System (LNG IUS) and Oral Lynestranol in Menorrhagia

Objective: The purpose of this study was to compare the effects of LNG IUS and oral lynestranol on endometrium in patients with menorrhagia.

Materials and Methods: This study was conducted in 58 women referred to hospital with abnormal uterine bleeding and diagnosed as menorrhagia. 30 women were treated with IUS daily releasing 20 mcg levonorgestrel (Mirena® ScheringAG) and 28 women were treated with oral lynestranol 5mg (Orgametril® Organon) bid on cycle days 5-25. Probe curettage before therapy and endometrial sampling with pipelle biopsy at cycle 6 was performed in all patients. Results for both treatment groups were compared.

Results: Mitotic activity was suppressed in 96.4% of the LNG IUS group and 85.7% of the oral lynestranol group. In comparison of the effects on endometrial pathology no significant differences were found between two groups.

Conclusion: LNG IUS and oral lynestranol are both effective in recovering endometrial pathologies and suppressing mitotic activity. LNG IUS seems to be more effective in reducing the amount of bleeding. LNG IUS has advantages of user compliance and long term efficacy over oral therapies and can be considered as a reliable alternative to endometrial ablation and hysterectomy.

Key Words: Menorrhagia, Levonorgestrel, Lynestranol, Endometrium, Intrauterine system

GİRİŞ

Ağır menstürel kanama (menoraji) nedeniyle başvuran kadınların %80'inde anatomik patoloji yoktur. Böyle olgular disfonksiyonel kanama olarak tanı alırlar ve bu kanamaların %50'si 40 yaşından sonra görülür. Menorajili kadınlarda endometrial histopatoloji olarak hiperplaziler, atrofi, düzensiz endometrial dökülme görülür veya kanama, normal siklus ile açıklanamayan endometrial kanamadır (lokal hemostatik bozukluk) (1). Endometrial hiperplazi, histolojik olarak endometriumun benign-prekanseroz lezyonları arasında bir hastalık spektrumunu tanımlar ve prevalansı 45-55 yaşları arasında artar. Basit, kompleks, basit atipili veya kompleks atipili olabilir (1).

Basit endometrial hiperplazi, progesteronla dengelenmemiş östrojenik uyarıma (anovulasyon, östrojen salgılayan over tümörü...) uzun süre maruz kalmaya bağlı olarak gelişir ve gestagen tedavisi ile kolayca düzeltilmektedir. Tedavi medikal veya cerrahi olarak yapılabilir. Menoraji ile başvuran kadınların %60'ı beş yıl içinde histerektomi olurlar.

Endometrial ablasyon cerrahi tedavinin bir alternatifidir. Medikal olarak kan kaybını azaltmak amacı ile prostaglandin sentetaz inhibitörleri, antifibrinolitikler, kombine doğum kontrol hapları, danazol, GnRH analogları, progestagenler kullanılabilir. Progestagenler (norethisterone, dydrogesterone, medroxyprogesterone, lynestranol) özellikle hiperplazi veya anovulasyon olgularında yararlı olabilir.

Son yıllarda lokal olarak progestagen (levonorgestrel) kullanma olanağı sağlayan intrauterin sistem diğer bir seçenek olabilir.

Anormal uterin kanamalı olgularda levonorgestrel salgılayan intrauterin sistemlerin (LNG-İUS) hipomenore veya amenore sağladığı bildirilmiştir (1,2). Bu çalışma ile oral kullanılan progestagenlerden lynestranol (Orgametril tab®) ile LNG-İUS'nin (Mirena®), menorajili hastalarda endometrial patoloji üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışma SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, hastanemize Haziran 2002 - Ekim 2002 tarihleri arasında başvuran 35-50 yaşlar arasında, gebelik istemeyen, menoraji tanımlayan ve progestagen tedavisi uygulanabilecek hastalar üzerinde yapıldı.

Kanama artışından şikayet eden ve kanama süresi 7 günden fazla olan hastalar arasından, probe küretaj sonrası histopatolojik tetkik sonucu endometriumda karşılanamayan östrojen etkisine bağlı patolojiler bulunan hastalar çalışmaya alındı.

LNG-İUS, radyo opasite sağlayan baryum sülfata batırılmış T-şeklinde plastik bir gövde ve bunun etrafında LNG içeren silindir şeklinde bir rezervuardan oluşmaktadır. Mirena® İUS, 52 mg LNG içerir ve uterus boşluğuna 24 saatte 20 mikrogram LNG salgılar. Orgametril tablet® ise her tablette 5 mg lynestranol içerir. Çalışma öncesi hastalara LNG-İUS uygulanacak hastalara sistemin uygulama şekli, yararları ve oluşabilecek yan etkiler hakkında; lynestranol kullanacak hastalara ise ilacı nasıl kullanacakları ve progestagenin yapabileceği yan etkiler hakkında; tedavi öncesi ve 6 ay sonrasında yapılacak endometrial örneklemeler hakkında bilgilendirilen hastalardan "Bilgilendirilmiş Onam Belgesi" alındı. Hastaların yaşı, gebelik, doğum, düşük ve kürtaj sayıları, tansiyon arteryel, boy, BMI ve ağırlıkları kaydedildi. Son altı aylık menstürel düzenleri Kaltenbach şemalarına işlendi. Jinekolojik muayeneleri ve transvaginal ultrasonografileri yapıldı, endometrium kalınlıkları ölçüldü. Çalışmayı kabul eden hastalara, tedavi öncesi probe küretaj (PC) yapılarak endometriumun histopatolojik incelemeleri yapıldı. Başvuran hastalara sırayla bir gün LNG-İUS uygulandı, bir gün lynestranol tablet tedavisi verildi. Birinci gruba 30 hasta, ikinci gruba 28 hasta alındı. Birinci gruba adet 5-7'nci günleri arasında lokal veya genel anestezi kullanmaksızın LNG-İUS (Mirena®) uygulandı ve proflaktik antibiotik verilmedi, ikinci gruba adet 5-25'inci günleri arasında 2x1 lynestranol (Orgametril® 5mg tablet) 6 ay süre ile verildi. Hastalara yedinci ayda siklusun 10-14 günleri arasında (LNG-İUS grubunda amenoresi olan 2 hastaya siklustan bağımsız şekilde) transvaginal ultrasonografi yapılarak endometrium kalınlıkları (iki tabaka

halinde) ölçüldü ve pipelle ile endometrial örnekleme yapıldı. Örnekleme, LNG-İUS çıkarılmadan uterus ön veya arka duvarından yapıldı. Alınan endometrium örnekleri histopatolojik incelemeye gönderildi. Başlangıçtaki PC'leri karşılaştırmak için Ki kare testi, tedavi sonunda yapılan örneklemleri karşılaştırmak için Fischer's exact testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 58 hasta ile başlanmış (LNG-İUS grubu 30, lynestranol grubu 28), ancak LNG-İUS grubundan 2 hastaya ulaşamadığından çalışmadan çıkarılmıştır. Değerlendirmeye her iki gruptan 28 hasta alınmıştır. Pipelle ile yapılan örnekleme sırasında hastalardan birinde, sistemin servikal eksternal ostan dışarı çıktığı izlendi. Bu sistem çıkarılarak yeni bir sistem uterus içine yerleştirildi. Gruplar arasında yaş, gebelik sayısı, parite, abortus, küretaj sayıları ve yaşayan çocuk sayısı, boy, ağırlık, BMİ, sistolik ve diastolik arter basıncı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Ancak her iki grupta da BMİ normalden yüksek olarak bulundu (**Tablo 1**).

	LNG-İUS		LYNESTRANOL		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş	44,04	4,03	43,75	4,33	,799
Gebelik	5,82	2,36	5,25	2,85	,417
Partus	3,43	1,50	3,75	2,27	,535
Abortus	,74	1,26	,29	,53	,085
Kürtaj	1,70	1,75	1,04	1,48	,132
Yaşayan	3,04	1,43	3,04	1,50	1,000
Boy (cm)	1,57	0,07	1,58	0,05	,543
Ağırlık (kg)	70,46	11,59	70,11	12,33	,911
BMİ	28,57	5,19	27,95	5,02	,650
Sistolik (mm Hg)	124,64	15,27	123,57	16,82	,804
Diastolik(mm Hg)	78,93	12,86	80,36	11,05	,658

Tedaviden önce grupların endometrial kalınlıkları (10,18-10,87 mm) aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Altıncı ay sonunda iki grupta da incleme olduğu halde endometrium kalınlığı lynestranol grubunda, LNG-İUS grubuna göre anlamlı olarak daha kalın (4,73-6,05 mm) saptanmıştır ($p<0.001$) (**Tablo 2**).

	LNG-İUS		Lynestranol		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
EK (0. ay)	10,18	3,82	10,87	3,39	,485
EK (6. ay)	4,73	1,05	6,05	1,70	,001***

* $p<0.05$: Anlamlı ** $p<0.01$: Orta derecede anlamlı

*** $p<0,001$: Çok anlamlı

Başlangıçta her iki guptaki bütün hastalarda, karşılanamayan östrojen etkisinde endometrium mevcuttu. LNG-İUS grubunda %71,4 ve lyestranol grubunda %53,6 oranında endometrial basit atipisiz hiperplazi mevcuttu. Kalan olgularda ise düzensiz proliferatif endometrium ve proliferatif endometrium ile birlikte endometrial polip mevcut idi (Tablo 3). Lynestranol grubunda 28 hastadan 24'ünde histopatolojik tetkik ile mitotik aktivitenin baskılandığı görülmüştür. Bu hastaların 14'ünde adet günü ile uyumlu proliferatif yapı gösteren normal endometrium, 5'inde mitotik aktivitenin baskılandığı progesteron etkisinde endometrium, 5'inde atrofik endometrium saptanmıştır ($n=24$). Kalan 4 hastada endometrial patoloji gerilememiş yani baskılanma sağlanamamıştır. Bu hastaların 3'ünde endometrial polipoid oluşum ve proliferatif endometrium, birinde glandüler hiperplazi alanları içeren endometrial polip saptanmıştır (**Tablo 3**).

Tablo 3: Tedavi öncesi ve sonrası endometrial histo-

	LNG-İUS		LYNESTRANOL	
	n = 28	%	n = 28	%
TEDAVİ ÖNCESİ PC				
Basit hiperplazi	20	71,4	15	53,6
Düzensiz proliferatif	7	25,0	8	28,6
Proliferatif endometrium+ Endometrial polip	1	3,6	5	17,9
TEDAVİ SONRASI PC				
Mitotik aktivite baskılanmış (Progesteron etkisinde endometrium ve Siklus günü ile uyumlu endometrium)	26	92,9	19	67,9
Basit hiperplazi	1	3,6	1	3,6
Atrofik endometrium	1	3,6	5	17,9
Proliferatif endometrium+ Endometrial polip			3	10,7

LNG-İUS uygulanan 28 hastadan 27'sinde mitotik aktivitenin baskılandığı izlenmiştir. Altıncı ayın sonunda 26 hastada progesteron etkisinde ve günü ile uyumlu endometrium, bir hastada atrofik endometrium ($n=27$) saptanmıştır. Endometrial baskılanma sağlanamayan tek hasta ise basit atipisiz hiperplazi olgusuydu. Olguların istatistiki olarak değerlendirilebilmesi için endometrial histopatoloji sonuçları "normal" ve "anormal" olarak iki başlık altında toplandı. Normal olarak değerlendirilen grupta düzensiz proliferasyon, iatrojenik atrofik endometrium, progesteron etkisinde endometrium ve siklus günü ile uyumlu endometrium; anormal olarak değerlendirilen grupta basit hiperplazi

polip yer aldı. Tedavi öncesi LNG-İUS grubunda 20 basit hiperplazi ve 1 proliferatif endometrium ile birlikte endometrial polip olmak üzere 21 (%75) olgu anormal, kalan 7 (%25) olgu ise düzensiz proliferatif endometrium olup normal olarak değerlendirildi. Lynestranol grubunda 15 basit hiperplazi ve 5 proliferatif endometrium ile birlikte endometrial polip olmak üzere 20 (%71,4) olgu anormal, kalan 8 (%28,6) olgu ise düzensiz proliferatif endometrium olup normal olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası LNG-İUS grubunda 27 (%96,4) olgu normal ve 1 (%3,6) olgu anormal (basit hiperplazi), lynestranol grubunda 24 (%85,7) olgu normal ve 4 (%14,3) olgu anormal (1 basit hiperplazi, 3 endometrium+endometrial polip) değerlendirildi. LNG-İUS uygulanan ve lynestranol kullanan hastaların başlangıçtaki PC'leri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistik olarak bir fark yoktu ($p=0.771$). Tedavinin altıncı ayında yapılan örneklemelerde endometrial histopatolojiler açısından anlamlı bir gerileme olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.352$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Progesteron ve progestagenler farmakolojik dozlarda verildiklerinde, güçlü antiöstrojen etkilidirler. Antiöstrojenik etki çeşitli yollarla olur. Progestagenler, 17 beta OH-steroid dehidrogenaz ve sülfotransferaz aktiviteğini uyarıp östradiolün östron sülfata dönüşmesini sağlayarak ve endometriumdaki östrojen reseptörlerini azaltarak östrojenik etkiyi zayıflatırlar (1). Ayrıca onkojenlerin östrojen bağımlı transkripsiyonunu baskılayarak endometriumda antimitotik ve büyümeyi sınırlandırıcı bir etki gösterirler.

LNG-İUS'nin kontraseptif mekanizmasının endometrium işlevinin baskılanması şeklinde olduğu düşünülmektedir. Lokal uygulanan LNG-İUS'in endometrium üzerinde atrofik (inaktive edici) etkileri vardır. Bu etki ile menstürel kanamada belirgin azalma sağlamaktadır (2,3,4). LNG-İUS taşıyan kadınların endometrial morfolojisi, menstürel siklus evrelerinden bağımsız olarak uniform şekilde baskılanma göstermiştir (5). LNG-İUS, levonorgestrel uterus boşluğuna salgılar ve levonorgestrel buradan endometriumun bazal katmanındaki

kapiller ağ vasıtasıyla çabucak emilerek sistemik dolaşıma aktarılır. Aracın yerleştirilmesinden yalnızca 15 dakika sonra plazmada levonorgestrel saptanabilir (6). LNG'nin intrauterin salınımı endometriumda yüksek doku konsantrasyonuna neden olur. LNG-İUS kullananlarda endometriumdaki konsantrasyonu kandakinden 1000 kat fazladır (7). LNG-İUS'nin kullanımı boyunca LNG lokal yüksekliği endometriumu dolaşımdaki E2'ye duyarsız yapar ve güçlü bir antiproliferatif etki görülür. İntrauterin levonorgesterele maruz kaldıktan 3 ay sonra endometrial proliferasyonun belirgin biçimde baskılandığı görülür; endometrial bezlerin hacmi küçülür, stromada yaygın desidual reaksiyon gelişir, endometrium inceler, epitel inaktif hale gelir ve mitozlar durur (8).

Endometrial değişiklikler örneğin alındığı bölgeden veya sisteme olan uzaklıktan bağımsız olarak uniformdur ve bazal katmana kadar endometriumun tüm kalınlığı boyunca görülür.

İntrauterin progesteron içeren sistemlerin ilki, 20 yıl önce üretilen T şeklindeki Progestasert® olup menorajik kadınlarda 1 yıl sonunda menstürel kan akımını % 65 azaltır. Ancak progesteron endometriumda çok hızlı bir şekilde metabolize olduğundan sistemin kullanım süresi 1 yıl ile sınırlıdır (9). LNG ise daha yavaş metabolize olur. LNG-İUS'nin endometrial patolojilerin geri döndürülmesi üzerindeki etkinliğini araştıran çok az yayın vardır. Yapılan iki çalışma, Progestasert'e göre daha uniform bir endometrial supresyon sağladığını ve bunun için daha kısa süre gerektiğini ortaya koymuştur (10,11). Endometrium, regresif değişiklikler içerir (8) ve bu ilk hiperplazinin şeklinden bağımsız olarak ortaya çıkar. Levonorgestrel ile nüks oranının anlamlı derecede daha az olduğu ya da ortadan kalktığı gibi bir spekülasyon vardır (11). Bu çalışmalardan birinde endometrial patolojilerin LNG-İUS tedavisi ile geri döndürülmesinde %85,2 oranında başarı izlenmiştir (11). LNG-İUS ile hiperplazinin tipi ne olursa olsun hastaların %87,5'nde hiperplaziden normal endometrium dokusuna tam bir geçiş olduğu saptanmıştır (12). Biz çalışmamızda endometrial patolojilerin geri döndürülmesinde daha fazla etkili olduğunu gördük (%96,4). Lynestranol ile bu oran %85,7 olarak bulundu. Düzensiz proliferasyon, basit hiperplazi, proliferatif

endometrium ve endometrial poliplerin yukarıda bahsedilen oranlarda, mitotik aktivitenin baskılanması şeklinde değerlendirilen progesteron etkisinde endometrium, siklus günü ile uyumlu endometrial yapı ve iatrojenik atrofik endometrium olarak gruplandırılan endometrial özelliklere dönüştüğü izlendi (Tablo 4).

Tablo 4 : Tedavi öncesi ve sonrası endometrium histopatolojilerinde değişim

	Tedavi öncesi		6. ay sonu		Total
	Normal	Anormal	Normal	Anormal	
LNG-İUS	7	21	27	1	28
	%25	%75	%96,4	%3,6	%100
Lynestrano	8	20	24	4	28
	%28,6	%71,4	%85,7	%14,3	%100

Menoraji tedavisinde LNG-İUS kullanımı, endometrium üzerindeki uzun süreli farmakolojik baskılama etkisi nedeniyle oral tedavilere bir alternatif olarak değerlendirilmelidir. Bu etki ile histerektomi ve total endometrium ablasyonu gereksinimini azaltabilir (13). Ayrıca LNG-İUS fertilité açısından geri dönüşlüdür ve operatif tehlikeler yoktur.

KAYNAKLAR

1. Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji (Kadın Hastalıkları)*, İstanbul, 1996; 292-316.
2. Luukkainen T, Lahtenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22:85-90.
3. Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995; 52:269-276.
4. Andersson K, Odland V, Raybo G. Levonorgestrel releasing and copper releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomised comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.
5. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H et al. Endometrial morphology during long term use of levonorgestrel releasing intrauterine devices. *International Journal of Gynecological Pathology* 1986; 5:235-241.
6. Luukkainen T. Levonorgestrel releasing intrauterine device. *Ann NY Acad Sci* 1991; 626:43-49.
7. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel releasing IUD. *Clin Endocrinol* 1982; 17:529-536.

8. Silverberg S, Haukkamaa M, Arko H et al. Endometrial morphology during long term use of levonorgestrel releasing devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5:235-241.

9. Pekonen F, Nymun T, Lahtenmaki P et al. Intrauterine progestin induces continuous insulin like growth factor binding protein -1 production in the human endometrium. *J Clin Endo Metab* 1992; 75:660-664.

10. Gasparri F, Scarselli G, Colafranceschi M et al. Management of precancerous lesions of the endometrium. *Proceedings of the eleventh World Congress of Obstetrics and Gynecology*. In: H Ludwig, K Thomsen editors. *Gynecology and Obstetrics*. Berlin: Springer Verlag, 1986.

11. Scarselli G, Tantini C, Colafranceschi M. Levonorgestrel -Nova T and precancerous lesions of the endometrium. *Eur J Gynecol Oncol* 1988; 9(4):284-286.

12. Creasman WT, Soper JT, Mc Carthy Jr KS, Hanshaw W, Clarce Pearson DL. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:922.

13. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:690-694.