

Perimenopozal Dönemde Anormal Uterin Kanaması ve Kontrasepsiyon İsteği Olan Olgularda Etonorgestrelli İmplant Uygulaması: Bir Yıllık Sonuçlar

Etonorgestrel Implant Treatment in Perimenopausal Patients with Abnormal Uterine Bleeding and Desiring Contraception: One Year Results

Dr. Yavuz ŞİMŞEK^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Yaşam Hastanesi, Kırıkkale

Geliş Tarihi/Received: 19.09.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 25.12.2008

Bu çalışma, VI. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Yavuz ŞİMŞEK
Yaşam Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Kırıkkale
TÜRKİYE/TURKEY
dryavuzsimsek@yahoo.co.uk

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, perimenopozal dönemde anormal uterin kanaması ve kontrasepsiyon isteği olan hastalarda etonorgestrelli implant uygulamasının kanama kontrolü üzerindeki 1 yıllık etkinliği, yan etkileri ve kontraseptif etkinliği değerlendirildi. **Gereç ve Yöntemler:** Eylül 2005-Mart 2007 tarihleri arasında, kontrasepsiyon isteği ve anormal kanama yakınması ile polikliniğimize başvuran 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olgulara lokal anestezi ile kolun iç yüzüne etonorgestrelli implant (İmplanon® NV Organon, Oss, Hollanda) uygulandı. Tedavinin 1. yılında hasta uyumu, kanama kontrolünün sağlanması, hemoglobin düzeyi değişikliği ve yan etkiler değerlendirildi. **Bulgular:** Etonorgestrelli implant uygulanan olguların 25'inde kanama kontrolü sağlandı ve bu olgular 1 yıllık takibi tamamladı (%83.3). İlk 6 aylık takip sonunda implanonlu 5 hastada sekonder amenore gelişti (%16.6). Bu hastalardan 3'ü kanama amenore gelişimi nedeni ile implantını çıkarttırdı (%10). 2 hastada ise implant uygulaması sonrası uzun süreli düzensiz kanamalar görülmesi nedeniyle implant çıkartıldı (%6.6). Hastaların tedavi öncesi ortalama hemoglobin düzeyi 10.9 g/dL idi (8.1-13.5). Bir yıllık takibi tamamlayan olgularda uygulamanın 1. yılında hemoglobin düzeyi 12.5 g/dL bulundu. İmplant sonrası en sık bildirilen yan etkiler beklenmeyen lekelenme şeklinde kanama olması (%66.6) ve amenore gelişimi (%16.6) idi. Bir yıllık takip sonunda hiçbir hastada gebelik gözlenmedi. İmplant takılması ve çıkartılması işlemlerinde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılma. **Sonuç:** Perimenopozal dönemde anormal kanama yakınması ve kontrasepsiyon isteği olan hastalarda etonorgestrelli implant uygulaması kullanılabilir. Bu yöntem, kanama kontrolü sağlamadaki başarısını ek olarak yüksek kontraseptif etkinlik avantajı ile hasta uyumunu da arttıran bir seçenektir. İmplant sonrası uzun süren lekelenmeler ve amenore gelişimi, implantın erken çıkartılmasına neden olan ve tedaviye hasta uyumunu bozan en önemli faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: 3-keto-desogestrel, Metroraji, Perimenopoz

ABSTRACT Objective: It's aimed to evaluate the etonorgestrel implant (ENGI) in terms of bleeding control, contraceptive effect and side effects in perimenopausal women with abnormal bleeding and desiring contraception. **Material and Methods:** Thirty perimenopausal women with prolonged bleeding those admitted to our clinic for contraception were recruited. ENGI system (Implanon® NV Organon, Oss, Netherlands) were applied to the inner face of non-dominant arms of the subjects. Patients were investigated for the parameters of bleeding control, compliance to implant, haemoglobin value changes and side effects of the treatment, after 1 year follow-up. **Results:** Bleeding control was enhanced in 25 patients and these patients were completed 1 year follow-up (83.3%). Amenorrhoea was developed in 5 patients during the first 6 months after insertion (16.6%). Among these patients, 3 (10%) had their implants removed because of amenorrhoea and another 2 patients (6.6%) because of irregular bleeding. Mean haemoglobin value was risen from 10.9 g/dL to the 12.5 g/dL, after 1 year follow-up. The most common side effects were irregular bleeding (66.6%) and the secondary amenorrhoea (16.6%). Contraceptive failure was not seen after 1 year follow-up. No complications were encountered during the insertion and removal of the implants. **Conclusion:** According to our results, ENGI treatment is a highly effective method on bleeding control and has high contraceptive efficacy that increases patients compliance to the treatment. Prolonged spotting and amenorrhoea were the most important factors that causes failure and early removal and decrease patient's compliance.

Key Words: 3-keto-desogestrel, Metrorrhagia, Perimenopause

Perimenopozal dönemde, anovülatuar sıklara bağlı anormal kanamalar sık görülmekte ve jinekoloji polikliniğinin önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Anormal kanaması olan perimenopozal kadınlarda, kontrasepsiyon amaçlı oral kontraseptif kullanımı, ileri yaş ve olası eşlik eden hastalıklar nedeni ile sınırlanmakta; rahim içi araç kullanımı ise, anormal kanamaları belirginleştirmesi nedeni ile tercih edilmemektedir.

Etonorgestrelli implant, etilen vinil asetat maddesinden yapılmış tek bir taşıyıcı çubuk içinde 68 mg etonorgestrel içeren ve cilt altında 3 yıl boyunca kontrollü etonorgestrel salınımı yapan uzun etkili bir kontraseptif yöntemdir.^{1,2} İçerdiği etonorgestrel, desogestrelin aktif metabolitidir. Esas olarak ovülasyon inhibisyonu ile yüksek kontraseptif etkinlik sağlarken, endometriyum süpresyonu yapıcı etkisi ile kullanıcılar da menstrüel kanama miktarını azaltmaktadır.² Bu çalışmada perimenopozal dönemde anormal kanaması ve kontrasepsiyon isteği olan hastalarda etonorgestrelli implant uygulamasının kanama kontrolü üzerindeki 1 yıllık etkinliği, yan etkileri ve kontraseptif etkinliği değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Helsinki Deklerasyonu'nun temel prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş ve VI. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur. Eylül 2005-Mart 2007 tarihleri arasında, kontrasepsiyon isteği ve 3 aydan uzun süreli miktarı ve süresi artmış kanama yakınması ile polikliniğimize başvuran perimenopozal dönemdeki hastalar içinden bazal "follicle-stimulating hormone (FSH)" değeri 25 IU/L'nin altında olan 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Uygulama öncesi tüm olgular bilgilendirildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda, herhangi bir ek medikal sorunun bulunmaması ve bilinen steroid hormon alerjisi olmaması şartları arandı. Tedavi öncesi tüm olgulara lokal anestezi altında Pipelle (Laboratoire CCD, Paris, Fransa) ile endometriyal örnekleme yapıldı. Endometriyal örnekleme sonucu prekanseröz ya da malign gelen olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olguların tedavi başlangıcında mamografileri çekildi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara lokal anestezi yardımıyla daha az kullanılan kolun iç yüzüne etonorgestrelli implant (İmplanon® NV Organon, Oss, Hollanda) uygulandı. Tedavinin 1. ayında, 3. ayında ve 1. yılında hasta uyumu, kanama kontrolünün sağlanması, hemoglobin düzeyi değişikliği ve yan etkiler değerlendirildi. Kanama kontrolü sağlayıcı etki ve literatürde implanon ile ilgili bildirilmiş yan etkiler, hazırlanan bir anket formu ile değerlendirildi. İmplanon sonrası uzun süren düzensiz kanamaların tedavisi için hastalara 7 gün süre ile günde 2 kez 2 mg dozda oral estradiol hemihidrat (Estrofem® - Novo Nordisk) verildi.

BULGULAR

Etonorgestrelli implant uygulanan olguların 25'inde kanama kontrolü sağlandı ve bu olgular 1 yıllık takibi tamamladı (%83.3). İlk 6 aylık takip sonunda implanonlu 5 hastada sekonder amenore gelişti (%16.6). Bu hastalardan 3'ü amenore gelişimi nedeni ile implantını çıkarttırdı (%10). İmplantların çıkartılması lokal anestezi ile gerçekleştirildi. İki hastada ise implant uygulaması sonrası uzun süreli düzensiz kanamalar görülmesi nedeni ile implant çıkartıldı (%6.6). Hastaların ortalama yaşı: 43.5; ortalama FSH düzeyi: 13.7 IU/L; tedavi öncesi ortalama hemoglobin düzeyi 10.9 g/dL idi (8.1-13.5) (Tablo 1). İmplanon uygulaması öncesi yapılan endometriyal biyopsi sonuçları içinde en sık rastlanan sonuç "yetersiz progesteron etkisi gösteren endometriyum" idi (Tablo 2).

Bir yıllık takibi tamamlayan olgularda implant uygulamasının 6. ayında ortalama hemoglobin düzeyi 11.6; uygulamanın 1. yılında ise 12.5 g/dL bulundu (Tablo 3).

İmplant sonrası en sık bildirilen yan etkiler sırasıyla beklenmeyen lekelenme şeklinde kanama olması (%63.3) ve amenore gelişimi (%16.6) idi (Tablo 4).

TABLO 1: Tedavi öncesi olguların ortalama yaşı, FSH ve hemoglobin değerleri.

	n	En az	En çok	Ortalama
Yaş	30	41	48	43.5
FSH (IU/L)	30	8.10	20.80	13.7
Hemoglobin (g/dL)	30	8.10	13.50	10.9

FSH: Follicle-stimulating hormone.

TABLO 2: İmplanon uygulaması öncesi olguların endometriyal biyopsi sonuçları.

Sonuç	n	%
Yetersiz progesteron etkisi	12	40
Proliferatif endometriyum	4	13.3
Sekretuar endometriyum	3	10
Endometriyal polip	4	13.3
Kronik nonspesifik endometrit	1	3.3
Normal histomorfoloji	6	20
Toplam	30	100

TABLO 3: Etonorgestrelli implant uygulaması öncesi, uygulamanın 6. ayı ve 1. yılında hemoglobin düzeyleri.

Hemoglobin (g/dL)	n	En az	En çok	Ortalama
Başlangıç	30	8.10	13.50	10.9
6. ay	24	10.10	13.30	11.6
12. ay	25	11.50	13.80	12.5

TABLO 4: Etonorgestrelli implant kullanıcılarında 6. ay ve 1. yılda görülen yan etkiler.

Yan etki	6. ay (n= 30)		1. yıl (n= 25)	
	n	%	n	%
Lekelenme	18	63.3	5	20
Amenore	5	16.6	2	8
Mastalji			2	8
Kilo alımı	2	6.7	2	8
Lekelenme + kilo alımı	1	3.3	1	4
Depresyon			1	4
Lekelenme + mastalji	1	3.3		
Yan etki gözlenmeyen	3	10	12	48

Lekelenme şeklinde düzensiz kanama ilk 6 ay içinde 30 hastanın 20 (%66.6)'sinde görüldü. Bir yıllık takip sonunda 6 hasta beklenmeyen vajinal kanamaların aralıklarla devam ettiğini tarif ediyordu (%24). Düzensiz kanamalar en sık implantın takılmasından sonraki ilk 2 ay içinde görüldü ve ortalama 24 (11-57 gün) gün sürdü. Bir yıllık takip sonunda hiçbir hastada gebelik gözlenmedi. İmplant takılması ve çıkartılması işlemlerinde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılma.

TARTIŞMA

Perimenopozal dönemdeki kadınlarda gebe kalabilme ihtimali devam etmekte ve aynı zamanda

anovülatuar sıklara bağlı disfonksiyonel uterin kanamalar sık görülmektedir. Ülkemizde ve dünyada kombine oral kontraseptif hap ve rahim içi araç sık kullanılan doğum kontrol yöntemleridir. Perimenopozal dönemde eşlik edebilen kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile kombine oral kontraseptif kullanımı kısıtlanmakta; rahim içi araç ise perimenopozal dönemde görülen anovülatuar sıklara bağlı kanamaları sıklaştırabilme potansiyeli yüzünden tercih edilmemektedir.

Çalışmamızda tüm olgulara implant, lokal anestezi ile kolun daha az kullanılan iç yüzüne, biceps braki kasının iç tarafına uygulandı. Hastalarda uygulama ile ilişkili herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Etonorgestrelli implant kullanıcılarında menstrüel kanama süresi ve miktarının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Literatürde etonorgestrelli implantın 1 yıllık kullanımı sonunda kullanıcıların %40'ında amenore-hipomenore geliştiği bildirilmektedir.^{3,4} Çalışmamızda uzun süreli miktarı artmış menstrüel kanama yakınması olan hastaların %83'ünde aşırı menstrüel kanama kontrol altına alındı ve bu olgularda 1 yıl içerisinde hemoglobinin düzeylerinin yükseldiği saptandı. Olguların %16'sında ilk 6 ay içinde amenore gelişti; ancak bu, tedaviye uyumu olumsuz etkileyen bir faktör olarak görüldü.

Diğer progestin içeren uzun etkili kontraseptif yöntemlerde olduğu gibi, etonorgestrelli implant kullanımı ile ilgili bildirilen en önemli yan etki, beklenmeyen düzensiz kanamalardır.³⁻⁵ Literatürde kullanıcıların %28-36'sında ve en sık kullanımın ilk üç ayı içerisinde görüldüğü bildirilmektedir.^{4,5} Düzensiz lekelenme tarzında kanamaların ve kullanıcıların bir kısmında gelişen amenorenin, uzun süreli etonorgestrel etkisinde kalan endometriyumda meydana gelen desidüalizasyon ve atrofik değişikliklere bağlı oluştuğu bildirilmiştir.⁶ Bu kanamaların oluşmasını önlemek için belirlenmiş standart bir tedavi bulunmamaktadır, ancak kısa süreli etinil estradiol ya da estradiol valerat tedavisinin kullanılabileceği bildirilmektedir.³⁻⁵ Bir yıl sonunda düzensiz lekelenmelerin sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. Ça-

lışmamızda kullanımın özellikle ilk 2 ayı içinde olguların %66'sında beklenmeyen kanamalar görüldü. Bir yıllık takip sonunda bu oran %20'ye düştü. Kanamaların tedavisi için kısa süreli oral östrojen tedavisi kullanıldı. Düzensiz kanama yapıcı etkisi, implant ile ilişkili en önemli erken çıkartma nedeni olarak bildirilmiştir.⁴⁻⁶ Ancak daha önce belirttiğimiz gibi, kullanım süresi içinde bu kanamaların sıklığının azaldığı gösterilmiştir.⁴⁻⁶ Bu nedenle implanon uygulanan kadınlarda düzensiz kanamalar görüldüğünde çıkartma kararı öncesi, zamanla düzensiz kanamaların sıklığının azalacağı bilgisi hasta ile paylaşılmalıdır. Çalışmamızda da en önemli implant çıkartma nedenleri sırasıyla amenore gelişimi ve düzensiz kanamalar olarak bulundu. %10 olguda amenore; %6 olguda ise beklenmeyen düzensiz kanamalar nedeni ile implant erken çıkarıldı. Bu durum, hasta grubumuzun amenoreyi düzensiz kanamalardan daha fazla önemsemesi ve menopoz belirtisi olarak algılaması ile bağdaştırıldı. Literatürde implanonun etkinliği ile ilgili yapılan çeşitli araştırmalarda yöntemin yüksek kontraseptif etkinliğe sahip olduğu (Pearl indeksi 0-1.07) bildirilmektedir.⁷⁻⁹ Croxato ve ark. 1998 yı-

lında, implanon uygulanan 1716 kadının 2-5 yıllık takiplerinde hiçbir olguda gebelik görülmediğini bildirmişlerdir.² Etonorgestrelli implant ile ilgili Güney Amerika deneyimini bildiren 417 olguluk çok-merkezli bir çalışmada, 3 yıllık kullanımda hiçbir olguda gebelik gözlenmediği bildirilmiştir.⁸ Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da 1 yıllık takip sonunda hastaların hiçbirinde gebelik gözlenmedi.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre perimenopozal dönemde disfonksiyonel kanama yakınması ve kontrasepsiyon isteği olan hastalarda etonorgestrelli implant uygulaması kullanılabilir. Bu yöntem, kanama kontrolü sağlamadaki başarısına ek olarak yüksek kontraseptif etkinlik avantajı ile hasta uyumunu da arttıran bir seçenektir. İmplant uygulaması sonrası uzun süre devam eden progesterin kırılma kanamaları ve amenore gelişimi tedaviye hasta uyumunu bozan en önemli faktörlerdir. Ancak bu sık görülen yan etkiler ile kullanım süresi uzadıkça daha az karşılaşıldığı bilinmelidir. Elde ettiğimiz bilgiler daha geniş olgu sayısı içeren çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Aybar F, Tıraş B. [Implant contraceptives.] Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(22): 24-9.
2. Croxatto HB, Makarainen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. Contraception 1998;58 (6 Suppl):91S-7S.
3. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomised multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. Contraception 1999;60(1):1-8.
4. Bitzer J, Tschudin S, Alder J. Swiss Implanon Study Group. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: a retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. Eur J Contracept Reprod Health Care 2004;9(4): 278-84.
5. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E. The Implanon US Study Group. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. Contraception 2005;7(5):1:319-26.
6. Rogers P, Salamonsen L. Steroids and endometrial breakthrough bleeding. Hum Reprod 2000;15(Suppl 3):207 pp.
7. Makarainen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. Fertil Steril 1998;69(4):714-21.
8. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vázquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. Int J Gynaecol Obstet 2005;90(3):228-33.
9. Davies GC, Feng LX, Newton JR, Van Beek A, Coelingh-Bennink HJ. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. Contraception 1993;47(3):251-61.