

MENOPOZ TEDAVİSİNDE TRANSDERMAL VE ORAL ÖSTROJENİN LİPİD METABOLİZMASINA ETKİLERİ

THE EFFECTS OF THE ORAL AND TRANSDERMAL ESTROGENS ON LIPID METABOLISM OF POSTMENOPAUSAL WOMEN

Haluk ERKUR
Üzeyir KIRCA
Bülent DUTSAĞ
Emine YAĞLI
Suzan ÜNLÜTÜRK

SUMMARY

0.625 Mg. oral estrogen were administered to during three months 37 and transdermal estrogen to 48 of the patients that had come to our Menopause Clinic.

Lipid profiles were compared before and after the treatment.

In the group with transdermal estrogen cholesterol level decreased 6.3 % ($p<0.05$). HDL level decreased 6.3 % ($p<0.05$). LDL level decreased 7 % ($p>0.05$). Triglycerid level decreased 2.2% ($p>0.05$).

In the other group that used oral estrogen the cholesterol level decreased 6.67 ($p>0.05$). HDL level decreased 4.9 % ($p>0.05$). LDL level decreased 14 % ($p<0.01$) but triglycerid level increased 4.6 % ($p<0.05$). We have concluded that the route of administration (oral or transdermal) of estrogen does not affect the lipid profile of postmenopausal patients.

(Key words: Hormon Replacement Therapy, Lipid Profile, Lipoprotein, Progesteron)

ÖZET

Menopoz Kliniğine başvuran 85 hastanın 37'sinde 0.625 mg konjuge östrojen, 48'inde transdermal östrojen kullanıldı. Tüm olguların 3 ay süren tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid profilleri karşılaştırıldı. Transdermal östrojen kullananlarda kolesterol düzeyi % 6.3 ($p<0.05$), oral konjuge östrojen kullananlarda % 6.6 ($p>0.05$); HDL'de ise transdermal östrojen kullananlarda % 6.3 ($p<0.05$), oral östrojen kullananlarda % 4.9 ($p>0.05$); LDL 'de transdermal kullananlarda % 7 ($p>0.05$), oral östrojen tedavisi görenlerde ise % 14 ($p<0.01$) oranında azalma görüldü. Triglycerid seviyelerinde ise, transdermal östrojen kullananlarda % 2.2 ($p>0.05$) azalma görülürken, oral östrojen kullananlarda % 4.6 ($p>0.05$) oranında artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar östrojen replasman tedavisinde verilmiş yolunun lipid profili üzerine etkisinde farklılık yapmadığını göstermektedir.

(Anahtar sözcükler : Hormon replasman tedavisi, lipid profili, Lipoprotein, Progesteron.)

Kadın Hastalıkları Kliniği (Op.Dr.H Erkur, Op.Dr.Ü Kırca,
Op.Dr.B. Dutsağ)

Biyokimya Lab. (Uz.Dr.E Yağlı)

Dahiliye Bölümü (Uz.Dr.S Ünlütürk)

İzmir Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Konak-İZMİR

Yazışma :Op.Dr.H Erkur.

1900 yılında batı dünyasında kadınların ortalama yaşam süresi 50 yıldan azdı. Bugün yaklaşık 80 yıldır. Bu süre içinde menopoza yaş değişmemiştir. Yaşam süresinin uzamasıyla ileri yaş hastalıkları önem kazanmıştır (1). Menopozdan sonraki hastalıkların bir kısmının sadece yaşın ilerlemesiyle artış gösterdiği belirgindir. Kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz kadın seks hormonlarının üretimini azaltmasıyla sıkı ilişki gösterir. Kardiyovasküler hastalıklar en sık ölüm nedenidir ve bütün ölümlerin % 30'undan sorumludur (2). Bir dizi epidemiyolojik araştırma, gerek doğal gerek cerrahi menopozun serum kolesterol seviyelerinde, bunun sonucunda ise kardiyovasküler hastalıklarda bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Osteoporoz, yaşla, özellikle menopoz ile ilgili olarak devamlı kemik dokusu azalmasıyla karakterizedir (3).

Östrojen eksikliği psikolojik sorunlardan, geç dönemde yaşam kaybına yol açabilen osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık riski artışına kadar değişim gösteren yan etkilerinin varlığıyla, kadınların yaşamı kalitesini arttırmak amacıyla hormon replasman tedavisini gerekli kılmaktadır (4).

Çalışmamızda oral ve transdermal östrojen kullanan postmenopozal kadınlarda lipid profilinde oluşan değişimleri araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizin Menopoz Kliniğine Mart 1992 Haziran 1993 tarihleri arasında başvuran 257 hastadan, tedaviye başlayıp düzenli olarak ilaç kullanan ve kontrollere düzenli gelen 85 kişi çalışma kapsamımıza alınmıştır. Bu hastaların FSH değeri 40 mIU/ml üzerinde, E2 değeri 20-30 pikogram/ml altında idi.

Olgularımızın tümünden ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayene, pelvik ve üst karın ultrasonografi, mamografi, jinekolojik muayene, endometrial biopsi yapıldı. Rutin kan sayımına, idrar tahliline, hormon tetkiklerine ve kan biyokimyasına bakıldı. FSH,

LH, PRL ve E2 mikropartiküler enzim immünassay yöntemiyle bakıldı.

Olgu seçiminde aranılan özellikler: meme ve endometrium kanseri gibi hormona bağlı tümör olmamasına, ağır kardiyovasküler hastalığın bulunmamasına, sekonder kolesterolü nedenlerinin yokluğuna (hipotirodizm, nefrotik sendrom, diabetes mellitus, obstrüktif karaciğer hastalığı) anabolizan steroid, sigara ve alkol kullanımının olmamasına dikkat edildi.

85 sempomatik hastanın 37'sine devamlı 0.625 mg konjuge östrojen (Premarin, Ayerst, Fako), 48'sine Transdermal östrojen haftada iki kez (Estraderm TTS 50.Ciba-Geigy) uygulandı. Tedaviye 2.5 mg medroksiprogesteron asetat (Farlutal, Pharmacia, Deva) ilave edildi. Olguların tedaviden üç ay sonra lipid düzeyleri kontrol edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde student-t testi kullanıldı.

SONUÇ VE BULGULAR

Tedaviye alınan hastaların en genci 33, en yaşlısı 60 yaşındaydı (Tablo I). Çalışma grubumuza alınan hastaların % 94'ü 40-55 yaşları arasındaydı.

TABLO 1: Östrojenle tedavi gruplarının özellikleri

	UYGULAMA	
	Transdermal	Oral
Hasta Sayısı	48	37
Menopoz Yaşı	47.5±5.2	47.7±6.1
Menopoz Süresi (Yıl)	4.2±3.8	4.1±3.9
Histerektomi	9	10

Çalışma grubumuza alınan hastaların % 89'u ateş basmasından, % 74'ü gece terlemesinden, % 56'sı halsizlikten, % 56'sı yorgunluktan, % 16'sı vajinal kaşıntıdan, % 20'si vajinal disparöniden, % 19'u üretritiden, % 28'i stres inkontinansdan, % 35'i akıntıdan şikayetçiydi.

Tedaviye alınanlardan 10'u myoma uteri, ikisi over kisti, üç hasta adenomyosis nedeniyle histerektomi ve bilateral salpingoofektomi ameliyatları geçirmişti.

Histerektomi olmayan 70 hastaya probe kürtaj uygulandı. Bunların 55'inde inaktif endometrium (%78), 12'inde proliferasyon fazında endometrium (% 17), 2'inde sekresyon fazında endometrium (% 3), bir hastada hiperplazi saptandı.

Tedavi histerektomi geçirmemiş 19 hastada hafif derecede vajinal kanama yol açtı. Bu hastaların 9'u transdermal 10'u oral östrojen kullanıyordu.

Tedavi sonrası hastaların kendilerini değerlendirmeleri söylendiğinde, 63'ü (% 74) subjektif rahatlama bildirdi (Tablo II). Çalışma grubumuza alınan olguların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası lipid profilleri değerlendirildiğinde, transdermal östrojen kullananlarda kolesterol düzeylerinde % 6.3 ($p<0.05$) oral östrojen kullananlarda ise % 6.6 ($p>0.05$) oranında azalma görüldü. HDL düzeylerinde ise transdermal östrojen % 6.3 ($p<0.05$), oral östrojen kullananlarda ise % 4.9 ($p>0.05$) oranında azalma görüldü. LDL düzeylerini karşılaştırdığımızda transdermal östrojen kullananlarda %7 ($p<0.05$), oral östrojen kullananlarda ise % 14 ($p<0.01$) oranında azalma saptadık. Trigliseridlere baktığımızda ise transdermal östrojen kullananlarda % 2.2 ($p>0.05$) oranında azalma, oral östrojen kullananlarda % 4.6 ($p>0.05$) artış görüldü. (Tablo II, IV)

TABLO 2: Östrojen Tedavisine Subjektif Yanıt

	Transdermal	Oral
Çok iyi	6	5
İyi	35	28
Orta	7	4
Toplam	48	37

TABLO 3: Hastaların Östrojen tedavi öncesi ve sonrası Lipid Profilleri

	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası
Transdermal Grup		
Kolesterol	206 39.3	193 12.5(*)
HDL	47 11.4	44 6.9(*)
LDL	129 31.6	133 33.7
Trigliserid	139 46	133 33.7
Oral Grup		
Kolesterol	209 44.2	195 33.5
HDL	52 17.7	49 8
LDL	132 40.4	113 23.2(**)
Trigliserid	143 52.5	150 43

(*) $P<0.05$

(**) $P<0.01$

TABLO IV: Transdermal ve Oral Östrojenin Lipid Parametrelerine Olan Etkisi

	TK	HDL	LDL	TG
Transdermal	↓↓	↓↓	↓	↓
Oral	↓	↓	↓↓	↑

(TK total kolesterol, HDL, High density lipoprotein, LDL low density lipoprotein, TG: Trigliserid)...

TARTIŞMA

Postmenopozal östrojen replasman tedavisinin kemik kaybını önlemede, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini azaltmada yararlı olduğu kesinlik kazanmıştır (5, 6, 7, 8). Uterusu alınmamış kadınlarda endometrium kanser riskini azaltmak için tedaviye progesteron ilavesi çoğu yazarlar tarafından kabul edilmektedir (9). Cerrahi menopozda uygulanan östrojen replasman tedavisine progesteron ilavesinin, lipid profiline olumsuz etkisi nedeniyle gereksiz olduğu görüşü hakimdir (10).

Fakat yapılan bazı çalışmalar medroksiprogesteronasetatın HDL üzerine negatif etki göstermediği yönündedir (11, 12). Bizim çalışmamızda hem oral hem de transdermal

östrojen replasman tedavisinin üç ay sonra kolestrol düzeylerinde düşüş meydana getirdiğini saptadık. HDL düzeylerinde düşme saptadık. Bu durum bildirilen verilere ters düşmektedir (13). Fakat Chetkowski ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma bizim bulgularımıza paralellik göstermektedir (14). Saptadığımız bir diğer bulgu, oral östrojen tedavisinin transdermal yola göre LDL üzerine etkisinin daha fazla olmasıdır. Crook ve arkadaşlarının çalışmasında her iki tedavi şeklinde LDL üzerine etkilerinin benzer olduğu görülmüştür (15). Transdermal tedavi uyguladığımız hasta grubunda trigliserid düzeylerinde düşüş saptadık. Oral östrojen kullananlarda ise trigliserid düzeylerinde artış gözledik. Bu artışın, östrojen karaciğer üzerine farmakolojik etkisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (15).

Kardiyovasküler hastalıklarda risk açısından östrojen replasman tedavisinin lipid profili üzerine beklenen en olumlu etkisi HDL düzeyini yükseltmek, LDL ve trigliserid seviyelerini düşürmektedir (16, 17). Bizim çalışmamızda iki tedavi şekli karşılaştırıldığında bu etkiyi göremedik. Bunda tedavi süresinin kısa olması veya diyetin rolü olabilir. Çalışmamız devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Danfort DV, Scott JR. *Obstetrics and Gynecology*, Philadelphia: J.B. Lipincott Comp 1986 : 905-27
2. Brain WW: *Estrogen Replacement and heart dise Clin Obstet Gynecol* 1992 ; 35 : 894-900
3. Burger H. Boulet M. *A Portrait of Menopause*, New Jersey: The ParthenonPublishing Group 1991 ; 3 :45
4. Lodo RA. *Cardiovascular Implication of estrogen replacement therapy. Obstet Gynecol* 1990 ; 75 :188-258
5. Weighold AB. *Gynecology 2nd. Ed. New York: Churchill Livingstone* 1990 ; 337
6. Christiansen C. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecol.* London: Balliare Tindal 1991 ; 843
7. Hendersen BE, Paganini HA. *Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infaction Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 159 : 312-17
8. Pettitti DB, Periman JA. *Noncontraceptive Estrogens and mortality: Longterm follow up women in the walnut creek study. Obstet Gynecol* 1987 ; 70 : 289-93
9. Jones KP: *Estrogens and Progestins: What to use and How to use it. Clin Obstet Gynecol* 1992 ; 35 : 871-83.
10. Yıldırım M, Nas T. *Hormonreplasman tedavisi ve yeni görüşler. Türk Fertilite Derg.* 1994 ; 47-52
11. Hirvanen E, Mannien V. *Effect of different progestins on lipoproteins during postmenopausal therapy, N Engl. J Med* 1981 ; 304: 560
12. Altuncu N, Çelebi I, Tüzüner N, Adanur A, Benhabib M. *Postmenopozal olgularda medroksiprogesteron asetat replasman tedavilerinin serum lipid profili üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. Türk Fertilite Derg* 1994 ; 1(1) : 57-61
13. Jensen J, Rils BJ, Strom V. *Longterm effect of percutaneous estrogens and oral progesteron of serum lipoprotein in postmenopausal women Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 66-71
14. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA. *Biologic effects or transdermal estradiol N Eng J Med* 1986 ; 4 : 1615-20
15. Crook KD, Cust MP. *Comparison of transdermal and oral estrogen progestin replacement therapy, effect on serum lipids and lipoproteins Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 95
16. Öcer F: *Cerrahi menapozda konjuge estrojen ve MPA kullanımının lipid profiline etkileri. Jin Obstet Derg* 1991 ; 5 : 1137
17. Yayla M: *Postmenopozal kadınlarda transdermal ve oral östrojen kullanımının karşılaştırılması. Jin Obstet Derg.* 1994 ; 8(2-3) : 96.