

DEVAMLILIK - KOMBİNE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNDE GÖRÜLEN KANAMANIN; MENOPOZ SÜRESİ, YAŞ, OBEZİTE VE HORMONAL SEVİYELERLE OLAN İLGİSİ

Şebnem İNAL¹, Fatih DURMUŞOĞLU²

Hormon replasman tedavisi (HRT) sırasında izlenen kanamalar, tedaviye olan kompliansı azaltan en önemli problemdir. Bu çalışmada, HRT ile oluşan kanama insidansı, kanamanın hastanın yaşı, menapoz süresi, obezite ve Estrojen seviyesi ile olan ilgisi sorgulanmıştır. Ayrıca, HRT ile hormonal seviyelerdeki değişimler (FSH, LH, Estradiol, Testosteron) gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hormon Replasman Tedavisi, kırılma kanaması

BREAKTHROUGH BLEEDING DURING CONTINUOUS - COMBINED HORMON REPLACEMENT THERAPY (HRT)

Breakthrough bleeding during continuous - combined hormone replacement therapy (HRT) is the most common reason that decreases the compliance to HRT. In this study, incidence of bleeding with HRT; relation with the age of patients, duration of menopausal state, obesity and estrogen level are evaluated. Hormonal changes (FSH, LH, Estradiol, Testosteron) while taking HRT are also demonstrated.

Key Words: Hormon replacement therapy, breakthrough bleeding.

HRT, kullanımı gün geçtikçe artan, zamanımızın en yaygın profilaktik tedavisidir. HRT alan olgularda; koroner arter hastalığı riskinin %50 azaldığı, koroner ölümlerin %40 önlenilebileceği, vertebra-femur boynu kemik dansitesinin %5 artırılabilirdiği ve kırık riskinin üçte iki azaltılabildiği gösterilmiştir. HRT alanların almayanlara göre ortalama üç yıl daha uzun yaşayabildiği de bilinmektedir. Tüm bunlara rağmen, HRT'nin yarıda bırakılması, uygulamanın tüm yan etkilerini bilerek tedaviye başlayan olgular arasında da söz konusudur. Siklik tedavide %80-90, devamlı tedavide ise ilk aylarda daha sıklıkla, dördüncü aydan sonra ise %25 'in altında rastlanan düzensiz kanamalar tedavinin yarıda bırakılmasında en önemli nedenlerden biridir¹. HRT kullanımında, kompliansı bozan en önemli sebep, görülen kanamalardır. Bu nedenle HRT ancak %3-30 arasında bir kullanım yaygınlığına sahiptir¹.

Bu çalışmada, HRT'nin kullanımını sınırlayan, kompliansı azaltan ve tedaviye başlandığı halde sürdürülmesini etkileyen faktör olarak HRT alımı esnasında görülen düzensiz kanamalar üzerinde durulmuştur.

Çalışmamızda devamlı-kombine estrojen progesteron replasman tedavisi alan hasta grubundaki kanama insidansı, HRT'de kanamanın yaş, menopoza giriş süresi, obezite ile ilgisi, tedavi öncesi bazal estradiol (E₂) değeri ve HRT kullanımı ile oluşan hormonal değişimler (FSH, LH, E₂, Testosteron) ile arasındaki bağlantı incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 1996 - Şubat 1997 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Menopoz kliniğine HRT almak isteği ile başvuran 185 hasta çalışmaya alındı. Hasta yaş grubu 45-60 olarak belirlendi. Kabul edilen hastaların rutin fizik ve pelvik muayeneleri yanı sıra bazal hormon profilleri (FSH, LH, E₂, Testosteron) istendi. Bunun yanında hastaların boy, kilo ölçümleri ve menopoza giriş süreleri kaydedildi.

Bu kabul üzerine kontrendikasyonu olmayan hastalara devamlı-kombine hormon replasman tedavisi; 0,625 mg Konjuge Equine estrojen ve 2,5 mg Medroxyprogesteron asetat günlük olarak başlandı. Tedavinin 3. ay kontrolünde hastaların hormon profilleri tekrarlandı. Hastalardan ilaçlarını akşam yatarken almaları ve hormon profili için kan örneklerini sabah aç karnına vermeleri istendi. Hastalar HRT alımı esnasında kanama yan etkisine maruz kalmaları ve kalmamalarına göre iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda, bir günden fazla süren, pete ihtiyaç duyulmayan damlama kanamalar ve pet ıslatacak tarzda vajinal kanamalar "HRT alımında kanama" olarak kabul edildi.

Obezite kriterinin karşılaştırılmasında BMI (Body mass index) kullanıldı. BMI=kilo (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı. BMI < 25 olanlar normal, 25 > BMI > 30 olanlar 'overestimate' kilolu, BMI > 30 olanlar obez olarak kabul edildi². Çalışmamızda periferik yağ dokusunda oluşabilecek aromatisasyon ve dolayısı ile artan estrojen düzeylerini karşılaştırabilmek için BMI > 25 grubu hastalar fazla kilolu yani obez grup olarak alındı.

¹ Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Uzmanı

² Marmara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof.Dr.

İstatistiksel çalışma: "Unpaired Student t test" ve "Paired Student t test" ler uygunluğuna göre kullanıldı.

BULGULAR

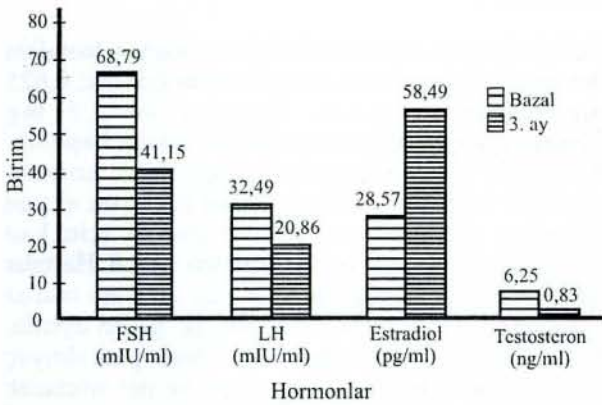
Çalışmaya başlanan 185 hastadan, 50 vaka çeşitli sebepler ile ilaç kullanımını bıraktı. 135 hasta ile tamamlanan çalışmada, devamlı kombine HRT tedavisi ile ilk üç ayda 31 hastada (% 23) kırılma kanamaları izlendi. 104 (% 77) hastada ise bu tür bir kanama olmadı. Hastaların yaş ortalaması $55,29 \pm 4,45$; ortalama menopoza giriş süreleri $5,05 \pm 5,65$ yıldır.

Tablo I. Menopoza giriş süresi 2 yılın altında ve daha uzun süre olan hastaların HRT ile kanama insidansı

Menopoz Süresi	Kanama olan hasta sayısı	Kanama olmayan hasta sayısı	Toplam
2 yıl ve daha az süreyle	14	40	54 (%40)
2 yıldan daha uzun süreyle	17	64	81 (%60)
Toplam	31 (%23)	104 (%77)	135 (%100)

HRT alımı ile kanama izlenen 31 hastanın yaş ortalaması $52,6 \pm 4,6$ ve kanama izlenmeyen 104 hastanın ise $52,2 \pm 4,3$ 'tür. İki grup karşılaştırıldığında yaşlar arasında önemli bir fark bulunamamıştır.

Tablo I 'de menopoza gireli iki yıl ve daha az süre geçmiş olan 54 hastanın 14'ünde (%26) kanama izlenirken , menopoz süresi iki yılın üzerinde olan 81 hastada ise 17 kişide (%21) kanama izlenmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 1. HRT alımı ile değişen bazal ve 3. ay hormon değerleri

Hastaların , HRT başlamadan önceki bazal ve 3.ay kontrollerindeki hormon seviyeleri Şekil 1'de verilmiştir. Görüldüğü üzere HRT başlamasından sonra FSH , LH ve Testosteron'da anlamlı bir düşme, E₂'de ise artış tespit edilmiştir (p<0,0001).

Hastalar HRT alımı ile kanama olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldığında , her grubun hormon

Tablo II. HRT başlanmadan (bazal) ve HRT'nin 3 ay kontrolündeki hormon değerleri

	Kanama olan grup	Kanama olmayan grup	
Bazal FSH	68,32 ± 27,1	68,95 ± 25,8	p = 0,0107
3. ay FSH	35,17 ± 15,4	42,94 ± 23,75	
% Değişim (Bazal - 3. ay)	47,96 ± 20,8	34,99 ± 33,2	
Bazal LH	29,84 ± 18,7	33,03 ± 15,0	p = 0,0647
3. ay LH	16,74 ± 8,9	22,42 ± 11,5	
% Değişim (Bazal - 3. ay)	40,69 ± 26,9	29,44 ± 35,8	
Bazal E ₂	28,50 ± 12,40	28,62 ± 14,20	p = 0,9646 p = 0,1609 p = 0,1955
3. ay E ₂	66,52 ± 34,70	56,15 ± 38,40	
% Değişim (Bazal - 3. ay)	49,60 ± 23,40	43,19 ± 25,40	
Bazal Test.	8,11 ± 11,17	5,69 ± 10,92	p = 0,0512
3. ay Test	0,63 ± 0,37	0,89 ± 3,60	
% Değişim (Bazal - 3. ay)	49,83 ± 54,10	26,17 ± 212,54	

değerleri Tablo II'de verilmiştir. Buna göre FSH'da düşüş, kanama izlenen grupta anlamlı olarak daha fazladır (p<0,0107). Diğer hormon seviyelerinde iki grup arasında bazal ve 3.ay sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo III. Obez (BMI>25) olan ve olmayan hasta gruplarındaki bazal E₂ değerleri

	BMI >25	BMI < 25
Hasta Sayısı	65	70
Bazal E ₂ (pg/ml)	28,65±12,95	28,47±14,75

Tablo IV. Obez olan ve olmayan hasta gruplarındaki HRT ile kanama oranı

	Kanama olan	Kanama olmayan	Toplam
BMI < 25	12	58	70 (%52)
BMI > 25	19	46	65 (%48)
Toplam	31 (%23)	104 (%77)	135 (%100)

Obez hasta grubunda E₂ seviyelerinin ortalaması $28,65 \pm 12,95$ iken obez olmayan grupta ise $28,47 \pm 14,75$ 'tir ve fark anlamsızdır (p>0,05)(TabloIII).

Hastalar Tablo IV'de obezitelere göre ayrıldığında ise (BMI > 25 = obez) obez olan grupta % 30 (19/65), obez olmayan grupta ise % 17 (12/70) oranında kanama izlenmiştir. Gruplar arası fark anlamlı değildir (p>0,05).

TARTIŞMA

Artık günümüzde, elimize geçen geniş ve uzun süreli çalışmalardan biliyoruz ki, menopoz ile ortaya çıkan problemler ve komplikasyonlar estrojen replasman tedavisi ile önlenbilir. HRT'de kompliansı bozan en önemli faktör kullanım sırasında görülen kanamalardır.

Sürekli kullanımda sıklık kullanıma göre daha az kanama olmaktadır^{3,4,5,6}. İlk aylarda %40-60 oranında görülen kırılma kanamaları 6. aydan sonra %25'lere düşer^{3,5}. Obel ve ark.⁷ çalışmasında devamlı HRT'de ilk üç ayda %60, Stanley ve ark.⁸ çalışmasında ise %25 oranında kanama izlenmiştir. Kanamalar daha sonraki aylarda progresif olarak azalmaktadır. Bizim çalışmamızda ise ilk üç ayda %23 oranında kanama izlenmiştir.

Menapozdan ortalama 2-8 yıl önce, yani kırklı yaşlarda bayanlarda anovuluar sikluslar başlar. Perimenopozal olarak adlandırılan bu dönemde, ovarian folikül sayısının azalması ve foliküllerin nispeten gonadotropinlere olan rezistansı nedeniyle, öncelikle FSH yükselmeye, inhibin sentezi azalmaya ve bunu izleyen süreçte de LH yükselmeye başlar.

Archer ve ark. çalışmasında, hastalar ne kadar uzun süreli menopozda ise o oranda HRT ile amenore tespit edilmiştir. Menopozun ilk iki yılında olan hasta grubunda %65, üç yıldan fazladır menopozda olanlarda ise %78 amenore izlenmiştir.⁹ Staland, Archer, Laurence, Udoff ve ark. çalışmasında ise HRT ile kanamanın menopozun ilk yıllarında daha sıklıkla izlendiği ve devamlı-kombine tedavi ile ilk altı ayda değişik çalışmalarda değişik sıklıklarla (%0-93) kanama görülebileceğinden söz edilmiştir¹⁰. Çalışmamızda ise menopozun ilk iki yılındaki hasta grubunda HRT ile daha uzun süreli menopozda olan gruba göre daha fazla kanama izlenmiştir.

HRT ile verilen estrogen dozları ile FSH'da düşmeler tespit edilmiştir ancak bu hiçbir zaman premenopozal seviyelere düşme şeklinde değildir. Buna sebep ise over granuloza hücrelerinden salınan inhibinin kaybolmasıdır. Bu sebeple FSH'nın estrogen dozunu takipte kullanımı doğru olmaz.

Camil Castello-Brancove ve ark.¹¹ yaptıkları çalışmada devamlı HRT ile altıncı ay sonunda FSH, LH, PRL'de düşme; E₂, E₁ ve SHBG'de artma saptanmış ve DHEA-S'de ise önemli bir değişim olmadığını tespit etmişlerdir. Kauppila ve ark.¹² çalışmasında ise estrogen replasmanı ile FSH'da anlamlı bir düşüş bulunmuş ancak LH ya da PRL'de bir değişim izlenmemiştir. Mashchak ve ark. çalışmasında ise, FSH'da 3. ayda tespit edilen düşme, 6. ayda tekrar hafif bir yükselme ve ilaçların 12. ayındaki kontrolde ise FSH değerleri yine düşme göstererek platoda kalmıştır¹³.

Bizim çalışmamızda da HRT'nin 3. ayında FSH, LH, T'da anlamlı bir düşme; E₂'de artma tespit edilmiştir. HRT ile kanama izlenen grupta ise FSH'daki düşme belirgin olarak daha fazladır.

Hastaların HRT ile oluşan kanamalarını etkileyebilecek bir faktör de obezitedir. Menapozal yaş grubunda hastaların endojen estrogen üretimini belirleyen en önemli faktör, obezitedir. Obezite ile

artmış periferik yağ dokusu, androstenedionun daha yüksek oranlarda estrogenik aromatisasyonunu sağlar. Bu nedenle vücut kilosu, serum E₁, E₂ seviyeleri ile korelasyon içerisindedir^{14,15,16}. Yine Don Gambrell ve ark. yaptığı çalışmada ise obez postmenopozal hastalarda SHBG'nin azalması sonucunda serbest E₂ düzeylerinin arttığını gösteren bulgular vardır. Tüm bunlar sonuçta obez hastalarda artmış endometrial kanser riskini açıklar¹⁷. Çalışmamızda obez olan ve olmayan hasta grupları arasında bazal E₂ değerleri açısından bir fark bulunamamıştır. Yine bu gruplar arasında kanama oranları karşılaştırıldığında da bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak, devamlı-kombine estrogen replasman kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerden biri tedavi sırasındaki kanamalarıdır. Kanama oranları menopozun ilk yıllarındaki hasta grubunda daha fazladır. Bu yaş grubundaki hastalara hormon replasmanını sıklıkla başlatarak, kanamanın belirli günlerde olmasını sağlanarak hastanın konforu artırılabilir.

HRT ile Gn'lerde oluşan düşme minimaldir ancak premenopozal seviyelere düşmez. E₂'de artış da terapötik düzeylere kadar olmaktadır. Kontrollerde hastaların E₂ seviyeleri ile klinik şikayetlerle korele edilmelidir.

Obez hasta grubunda, artmış periferik estrogen ve artmış endometrium kanser riskini de hatırdan tutarak, HRT'deki kanamalar dikkatle değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yıldırım A. Menopozda olan fizyolojik değişimler. In Hassa H. (ed) Klinikte menopoz, Değerlendirme ve yönetim. Organon Yayınları, Ankara, 1996, s.4.
2. DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, Nelson DH. Obesity. Endocrinology, 2nd ed, 1989, 3:141
3. Williams SR, Frenck B, Speroff T, Speroff L. A study of combined continuous ethinyl estradiol and norethindrone acetate for postmenopausal hormone replacement. Am J Obstet Gynecol, 162:438-46, 1990.
4. Prough SG, Aksel S, Wiebe RH. Continuous estrogen/progestin therapy in menopause. Am J Obstet Gynecol, 157:1449-53, 1987.
5. Evans MP, Fleming KC, Evans JM. Hormone replacement therapy: Management of common problems. Mayo Clin Proc, 70:800-805, 1995.
6. Session DR, Kelly AC, Jewelwiz R. Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause. Fertil Steril, 59:277-84, 1993.
7. Obel EB, Munk-Jensen N, Svenstrup B, Bennett P et al. A two-year double-blind controlled study of the clinical effect of combined and sequential postmenopausal replacement therapy and steroid metabolism during treatment. Maturitas, 16 : 21-31, 1993.
8. Staland B. Continuous treatment with a combination of estrogen and gestagen away of avoiding endometrial stimulation. Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl.), 130:29-35, 1985.
9. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. Obstet Gynecol, 83:686-92, 1994.
10. Udoff L, Lanberg P, Adashi EY. Combined Continuous

hormone replacement therapy :A critical review. *Obstet Gynecol*, 86:306-16,1995.

11. Castelo-Branco C, Martinez de Osaba MJ, Fortuny A, Iglesias X, Gonzalez-Merlo J. Circulating hormone levels in menopausal women receiving different hormone replacement therapy regimens. *J Reprod Med*, 40:556-560,1995.

12. Kauppila A, Janne O, Kivinen S, Kokko E, Lantto T, Vihko R. Postmenopausal hormone replacement therapy with estrogen periodically supplemented with antiestrogen. *Am J Obstet Gynecol* ,140:787, 1981.

13. Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD. Origin

of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 59:680, 1982.

14. Corson SL. A practical guide to prescribing estrogen replacement therapy. *Int J Fertil*, 40 (5):229-247,1995.

15. Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 59:680, 1982.

16. Hammond JB. Menopause and hormone replacement therapy: An overview. *Obstet Gynecol* ,87:25-15,1996.

17. Hargrove JT, Eisenberg E. Menopause. *Med Clin N Am*, 79: 6, 1995.