

Tibolonun Serum Östradiol Düzeyi Ve Hipoöstrojenemik İndeks Üzerine Etkisi

Effects Of Tibolone To Serum Estrogen Levels And Hypoestrogenic Index

Melahat DÖNMEZ KESİM, Murat ERDEMİR, İbrahim KAYA, Akın AYDEMİR

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

ÖZET

AMAÇ: Doğal ve cerrahi yoldan menopoza giren hastaların tibolona verdikleri cevabın plazma Estradiol (E2) ve hipoöstrojenemik indeks ile takibini araştırmayı amaçladık. **MATERYAL VE METOD:** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, doğal ve cerrahi yoldan menopoza giren 52 hasta çalışma kapsamına alındı. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonrası plazma E2 düzeyleri ve hipoöstrojenemik indeksleri kaydedildi.

BULGULAR: Hastaların plazma E2 ortalaması tedavi öncesi 16.3 ± 5.69 pg/ml olarak, tedavi sonrası 6 ayda ise 38.74 ± 24.5 pg/ml olarak bulundu E2 düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p < 0.01$). Hipoöstrojenemik indeks değerlendirildiğinde; tedavi öncesi ve sonrası değerler sırasıyla 5.0 ± 0.8 , 3.4 ± 1.0 olarak belirlendi. İndekste bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p > 0.05$).

SONUÇ: Postmenopozal tedavi etkinliğinin takibinde plazma östradiol düzeyinin kullanılabilir ve hipoöstrojenemik indeksten daha uygun olacağı kanaatindeyiz. **ANAHTAR KELİMELELER:** Menopoz, tibolon, hipoöstrojenemik indeks.

SUMMARY

OBJECTIVES: The purpose of this study was to examine effects of Tibolone to serum estrogen levels and hypoestrogenic index in the natural and surgical menopause patients.

METHODS: A total of 52 women who have attended to Şişli Etfal Teaching and Research Hospital 3rd Obstetric and Gynecology Outpatient Clinic are evaluated. In all patients, before and 6 months after therapy, serum estrogen value and hypoestrogenic index were determined.

RESULTS: Before and after therapy with tibolone; the median levels of plasma estrogen was 16.3 ± 5.7 pg/ml and 38.7 ± 24.5 pg/ml respectively. This increase of estrogen after therapy was statistically significant ($p < 0.01$). When hypoestrogenic index examined; before and after therapy with tibolone; hypoestrogenic index was 5.0 ± 0.8 , 3.4 ± 1.0 respectively. This decrease was not statistically significant ($p > 0.05$).

CONCLUSION: With this regard, in the postmenopausal therapy we think that plasma estradiol levels are useful and better than hypoestrogenic index.

KEY WORDS: Menopause, tibolone, hypoestrogenic index.

GİRİŞ

Endojen östrojen yapımının menopozda azalması, yaşam kalitesini düşürmesinin yanı sıra erken dönemde çeşitli vazomotor instabilite semptomlarıyla birlikte psikiyatrik bozukluklar ve ürogenital sistemde karakteristik semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Geç dönemde yaşamı tehdit edecek şekilde

kardiyovasküler hastalık ve osteoporozda artış gözlenir. Uygulanacak hormon replasman tedavisi (HRT) ile endojen sentezi azalan östrojen yerine konularak klimakterik şikayetler giderilebilir(1).

Postmenopozal dönemde kullanılan standart hormon replasman tedavisinde tedaviye yanıtta kişisel farklılıklar olduğu bilinmektedir. Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin etkinliğini belirlemede birçok parametre ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır (1,2).

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Melahat DÖNMEZ KESİM
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tel: 2312209/1108
e-mail:mdkesim@yahoo.com

Zayıf östrojenik, androjenik ve progesteronik etkili bir sentetik steroid olan tibolon menopozal semptomları düzeltilmesi, iskelet bütünlüğünü sağlaması ve

endometrial profilasyonu indüklememesi gibi özellikleri nedeniyle HRT de tercih edilmektedir (3,4). Çalışmamızda hormon replasman tedavisi olarak tibolon kullanan kadınlarda, serum östradiol seviyesi ve subjektif yakınmalarında ölçüt olarak kullanılan hipoöstrojenemik indeks, tedavi etkinliğini belirlemek amacıyla değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran doğal ve cerrahi yoldan menopoza giren 52 olgu değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgular daha önce HRT almamışlardır. Olguların yaşı, menopoz yaşı ve menopoz süresi kaydedildi. Doğal menopoz tanısı için en az 12 aylık amenoreesi olmak üzere plazma E2 düzeyinin 20 pg/ml ve follikül stimulan hormon (FSH) düzeyinin 40 mIU/ml üzerinde olması kriterleri gözönünde tutuldu. Histerektomi ve bilateral salpingoofektomi ameliyatı sonrası başvuran olgular cerrahi menopoz olarak kabul edildi.

Olgularda ateş basması, terleme, irritabilite, baş ağrısı, vajinal kuruluk, yorgunluk, depresyon, libido kaybı, uykusuzluk, kas eklem ağrıları, çarpıntı, dizüri olup olmadığı araştırıldı. Bireylerin tedavi öncesi bazal plazma E2, FSH, LH, düzeyleri ile mammografi, pelvik ultrasonografi, servikal smear, jinekolojik ve sistemik muayeneleri yapıldı. Bu incelemeler sonucunda sistemik ya da jinekolojik patoloji saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Menopoz grubunu oluşturan bireyler arasında demografik özellikler açısından fark olmamasına özen gösterildi.

Olgulara HRT protokolü olarak 2.5 mg/gün tibolon (Livial®) içeren tabletler oral ve kesintisiz olarak verildi. Bireylerin tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra plazma E₂ düzeyleri ve hipoöstrojenemik indeksleri kaydedildi. Hipoöstrojenemik indeks hesaplanırken; unutkanlık, libido azalması, vajen kuruluğu, disparoni, pollaküri, deri kuruluğu semptomları sorgulanıp mevcut olan her şikayet için bir puan verilerek sayısal karşılıkları hesaplandı. Plazma E₂ düzeyleri mikroelisa yöntemi ile çalışan Immunlight E₂ tayin kiti kullanılarak Immunlight 2000 mikroelisa cihazında çalışıldı. Parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesi Windows 98 altında çalışan Office 2000 programının excel 7.0 versiyonunu kullanan PC aracılığıyla student t testi uygulanarak yapıldı. Verilere korelasyon ve regresyon analizleri uygulandı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

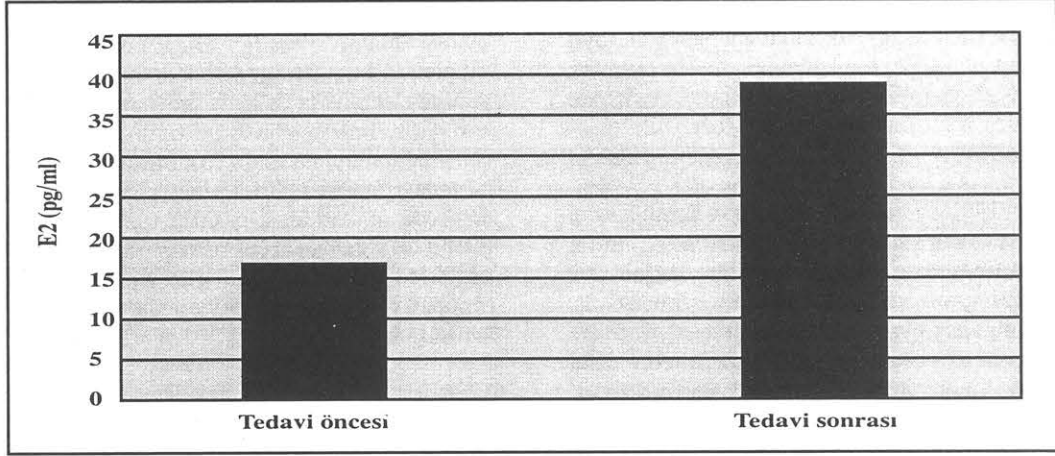
Çalışma grubunu oluşturan bireylerin yaş ortalaması 51.8 ± 5.2 yıl idi. Menopoz yaşları 49.2 ± 3.1, menopoz süreleri ise 5.7 ± 4.0 yıl olarak bulundu. Başvuru şikayetlerinde % 82 ile ilk sırada ateş basması, %71 terleme, %53 huzursuzluk, %69 vajinal kuruluk, %58 yorgunluk, %54 depresyon, %76 uykusuzluk, % 61 kas ve eklem ağrıları mevcuttu. Olgulardan alınan smearlerin 38'i (%73) negatif, 6'sı (%11.6) atrofik, 8'i (%15.4) ise servisit bulguları içermekteydi. Tüm olgulardan kontrol smear alındı, sonuçlarda patoloji saptanmadı. Olguların, Follikül Stimulan Hormon (FSH) düzey ortalaması 85.5 ± 28.8 mIU/ml olarak tayin edildi.

Çalışma grubunu oluşturan bireylerin bazal mammografi değerleri şu şekilde kaydedildi; normal meme paterni içerip mikro ve makro kalsifikasyon ile yer kaplayan lezyon ve patolojik LAP olmayan hastaların sayısı 33 (%63.5) idi. Bireylerin 8'inde (%15.4) fibrokistik has talık, 10'unda (%19.2) fibroglandüler yağlı meme, bir bireyde ise (%1.9) liposkleroze meme belirlendi; Bir yıl sonra mammografi kontrolü yaptırılabilen 16 hastada herhangi bir patolojik değişim rastlanmadığı tespit edildi. Olguların plazma E2 ortalaması tedavi öncesi 16.3 ± 5.7 pg/ml olarak, tedavi sonrası 6.ayda ise 38.7 ± 24.5 pg/ml olarak bulundu (Tablo 1. Grafik 1). Tedavi sonrası E2 düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi. (p<0.01). Hipoöstrojenemik indeks değerlendirildiğinde; tedavi öncesi ve sonrası değerler sırasıyla 5.0 ± 0.8, 3.4 ± 1.0 olarak belirlendi. (Tablo 2, Grafik 2). İndekste bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 1: Tibolon tedavisi alan kadınlarda tedavi öncesi ve sonrası plazma E₂ düzeyleri

Grup	Plazma E ₂ düzeyi (pg/ml)
Tedavi öncesi	16.3 ± 5.7
Tedavi sonrası	38.7 ± 24.5

p<0.001

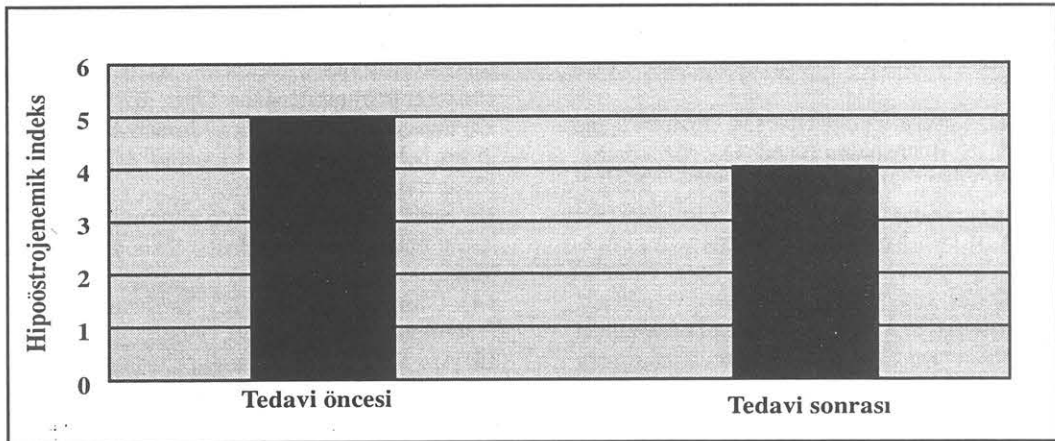


Grafik 1: Tibolon tedavisi alan kadınlarda tedavi öncesi ve sonrası plazma E₂ düzeyleri:

Tablo 2: Tibolon tedavisi alan kadınlarda tedavi öncesi ve sonrası Hipoöstrojenemik indeks

Grup	Hipoöstrojenemik indeks
Tedavi öncesi	5.0 ± 0.8
Tedavi sonrası	3.4 ± 1.0

p<0.05



Grafik 2: Tibolon tedavisi alan kadınlarda tedavi öncesi ve sonrası Hipoöstrojenemik indeks:

TARTIŞMA

Menopozal semptomların açığa çıkmasında östrojen yapımının azalması en önemli faktördür. Kadınların kalıtsal ve edinsel farklılıkları ve sosyokültürel konumları gibi faktörler menopoz semptomlarının şiddetini belirlemektedir (5). Menopozda uygulanacak HRT, olgulardaki semptomlarda farklı derecede azalmaya neden olmakta ve etkiyi yapacak dozda verilen östrojenin diğer sistemik belirtileri de geriletirerek osteoporoz ve kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir (6.7). Çeşitli çalışmalarda; zayıf östrojenik, zayıf andojenik ve zayıf progesteronik etkili Tibolon kullanımının ateş basması, terleme, baş ağrısı gibi vazomotor şikayetlerinin yanı sıra libido azalması, vajinal kuruluk gibi hipoöstrojenik belirtileri de geriletirdiği belirtilmektedir (8,9,10,11,12). Çalışmamızda Tibolon ateş basması, parestezi, sinirlilik, vertigo, yorgunluk ve formikasyon şikayetlerinde literatürle uyumlu olarak tedavinin ilk aylarından itibaren anlamlı bir düzelme sağlamıştır (10). Bunun yanı sıra depresyon, uykusuzluk, artralji/miyalji, baş ağrısı ve çarpıntı şikayetlerinde ise ancak bir yıl sonunda anlamlı düzelmeler elde edilebilmiştir. Günümüzde HRT için çok sayıda seçenek

bulunmaktadır. Hangi tedavi protokolünün seçileceği hastanın klinik ve laboratuvar değerlendirmesi yapılarak hekim tarafından belirlenmekle birlikte tedavinin etkinliği hastanın yapısal özelliklerine, ilacın dozuna ve süresine göre değişebilmektedir. Bu nedenle tedavinin monitörizasyonu gerekmektedir (13, 14). HRT protokollerinde tedavi monitörizasyonu amacıyla çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Hipoöstrojenik indeks ve serum E₂ düzey tayini bu amaçla en sık kullanılan parametrelerdir (14). Bizim çalışmamızda tedavi sonrası Hipoöstrojenik indeks düzeylerinin düştüğü görülmekle birlikte bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p>0.05). Tibolonun hipoöstrojenik semptomları düzelttiği yolunda az sayıda çalışma mevcuttur ve çalışmamız sonuçları indekste düşüş olması bakımından bu çalışmalarla uyumludur (15). Plazma E₂ düzeylerinde ise tedavi sonrası belirlenen artış istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi (p<0.001). Çalışmamız sonuçları göz önüne alındığında postmenopozal tedavi etkinliğinin takibinde plazma östradiol düzeyinin kullanılabilir ve hipoöstrojenik indeksten daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1) McKinney KA, Thompson W.: A practical guide to prescribing hormone replacement therapy. *Drugs*, 56:49 - 57, 1998.
- 2) Mayeaux EJ Jr, Johnson C.: Current concepts in postmenopausal hormone replacement therapy. *J Fam Pract*, 43:69-75, 1996.
- 3) Rymer JM.: The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol*, 12:213-20, 1998.
- 4) Doğanay M, Aksakal OS, Mollamahmutoğlu L, Gökmen O.: 3 Yıllık kullanımda Tibolon (Livial) ile elde edilen klinik tecrübeler. *T Klin Jineköl Obs*, 8:218-222, 1998.
- 5) Edman CD: Clinical Perspectives in Obstetrics and Gynaecology. In: Buchsbaum HJ ed. *The Menopause*. Springer Verlag, New York, 1983; 22-23.
- 6) Hirnoven E, Ellisen J, Schmidt - Gollitzer K.: Comparison of two hormone replacement regimens-influence on lipoproteins and bone mineral content. *Maturitas*, 12:127-136, 1987.
- 7) Raz R, Stamm WE.: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *The New England Journal of Medicine*, 329:753-759, 1993.
- 8) De Aloysio D, Fabianni AG, Mauloni M et al.: Use

of Org OD 14 for the treatment of climacteric complaints. *Maturitas*, 1:49-65, 1987.

- 9) Kesim MD, Taşer F, Bağcı A ve ark.: Menopozda estradiol valerat/siproteron asetat ve tibolon kullanımının erken dönemde klinik ve yan etkilerinin araştırılması. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 29:30-35, 1995.
- 10) Lagunes L.: Efficacy of Tibolone during early menopause and postmenopause. *Maturitas*, 210:300-301, 1996
- 11) Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM et al.: A 2 year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with Tibolone and estrogenprogesterin. *Obs Gyn*, 87:593-599, 1996.
- 12) Palacios S, Menendez C, Jurado AR et al.: Changes in sex behaviour after menopause: effects of Tibolone. *Maturitas*, 22:155-161, 1995
- 13) Smith H.: Combination continuous therapy-what is the optimal (MPA) dose? Structure of the study. *Maturitas*, 26:13-14, 1996
- 14) Gangar K, Key E.: Individualizing HRT. *Practitioner*, 237:358-360, 1993.
- 15) Api M, Ünal O, Ağaoğlu C.: Hormon replasman tedavisinin Kupperman indeksi, serum östradiol düzeyi ve hipoöstrojenik indeks ile monitorizasyonu. *Jinekoloji Obstetrik*, 8:159-164, 1998.