

Menopozda Estradiol Valerat/Siproteron Asetat ve Tibolon Kullanımının Erken Dönemde Klinik ve Yan Etkilerinin Araştırılması*

Short Term Clinical and Side Effects of Estradiol Valerate, Siproteron Acetate and Tibolon Use In The Menopausal Period

Melahat KESİM, Figen TAŞER, Altuğ BAĞCI, Kenan ÇALIŞKAN

Şişli Etfal Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İst.

ÖZET

AMAÇ: Menopozal dönemde hipoöstrojeneminin yol açtığı semptomlarla başvuran olgularda Estradiol valerat-Siproteron asetate ve Tibolon kullanımının kısa dönemde etkisinin gösterilmesi istendi.

MATERYAL METOD: Bu çalışmaya 66 olgu alındı. 36 olguya 11 gün 2 mg Estradiol-17 valerat ve takip eden 10 gün 2 mg Estradiol-17 valerat-1 mg Siproteron Asetat oral olarak verildi. Tedaviye 7 gün ara verilerek 3 ay devam edildi. Tedavi öncesi ve sonrası SGOT, SGPT, ALP, Üre, Kreatinin düzeyleri saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası klimakterik yakınmalar skorlandı. Her iki ilacın semptomlar üzerine etkisi değerlendirildi ve tedavi grupları birbiri ile kıyaslandı.

BULGULAR: Ateş basması, parestezi, sinirlilik, vertigo, yorgunluk, formikasyon semptomlarında her iki ilacın kısa dönemde etkili olduğu saptandı ($p < 0.01$). İnsomnia, depresyon, artralji, miyalji, baş ağrısı, çarpıntı, pollaküri, deri kuruluğu semptomlarında Estradiol Valerat-Siproteron Asetatın etkili ($p < 0.05$), Tibolonun etkisinin az olduğu ($p > 0.05$) belirlendi. Kısa süreli tedavi sonrası unutkanlık semptomunda her iki grupta da anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

SONUÇ: Menopozda ortaya çıkan semptomlar hormon replasman tedavisi (HRT) ile kontrol altına alınabilmektedir. Bu amaçla Estradiol Valerat Siproteron Asetat ve Tibolon kullanımı etkili olmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Menopoz, Estradiol Valerat Siproteron Asetat, Tibolon.

SUMMARY

OBJECTIVE: In this study we aimed to show the effect of Estradiol Valerate-Siproterone Acetate and Tibolon use in patients who are at menopause and who have been admitted to the hospital with the symptoms resulted from hypoestrogenemia.

MATERIALS AND METHODS: In this study we have included 66 patients. To 36 of the patients we have administered 2 mg estradiol-17 valerate for 2 days and 2 mg Estradiol-17 Valerate 1 mg Siproteron Acetate for the following 36 days. We stopped the drug treatment for 7 days and continued the same cyclus for the next 3 months. To the second group that consisted of 30 patients, we have given 2.5 mg/daily Tibolon (oral) continuously. We measured the blood levels of SGOT, SGPT, ALP-Urea, and creatinin before and after treatment. We scored the climacteric complaints before and after treatment. We evaluated the effects of both drugs on the relief of symptoms and compared each group with each other.

RESULTS: We have observed that both drugs are effective for the relief of symptoms such as flushing, paresthesia, vertigo, fatigue, and nervousness in a short period of time. ($p < 0.01$) We have found that Estradiol Valerate-Siproterone Acetate is effective ($p < 0.05$) and Tibolon is less effective for the symptoms like insomnia, depression, arthralgia, myalgia, headache, palpitations, pollakuria, and dry skin. In short term drug treatment there wasn't any meaningful difference between the two groups on the improvement of forgetfulness ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Symptoms that are seen in menopause can be relieved (controlled) by hormone replacement therapy (HRT). Estradiol Valerate and Siproterone Acetate and Tibolon is effective in this respect.

KEY WORDS: Menopause, Estradiol Valerate, Siproterone Acetate, Tibolon.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Melahat Kesim
9-10. Kısım A8 D: 117 Ataköy / İSTANBUL
Tel: 241 69 02 Fax: 233 16 39

GİRİŞ

Menopozda ortaya çıkan östrojen eksikliği kadınların yaşam kalitesini düşürür. Erken dönemde ateş basması, terleme, çarpıntı, baş ağrısı, uykusuzluk gibi vazomotor semptomlarla, kas-kemik ağrıları, depresyon, dikkat kaybı, unutkanlık, libido azalması gi-

* 2. Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Simpozyumu, 27-30 Eylül 1995, İstanbul.

bi rahatsızlıklar ortaya çıkar. Vajinal atrofi ve üriner problemler belirir. Uzun sürede de osteoporoz, kardiyovasküler hastalık ve reproduktif kanserlerde artış gözlenir[1,2,3].

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ile dışarıdan verilen östrojen klimakterik belirtileri giderebileceği gibi, kardiyovasküler sistem hastalık riskini de azaltır ve osteoporozu önler[3,4,5].

HRT'de en çok kullanılan östrojenler: Konjuge östrojenler estradiol valerat ve estriol'dür. Ayrıca Tibolon da kullanılmaktadır. Tibolon [(7 alfa, 17 alfa)-17-OH-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-3-one] bir östrojen derivativesidir[6].

Bu çalışmada HRT de kullanılan Estradiol Valerat Siproteron Asetat ile Tibolonun kısa dönemde klinik etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya postmenopozal dönemde 66 olgu alındı. 36 olguya 11 gün 2 mg estradiol-17 valerat ve takip eden 10 gün 2 mg estradiol valerat-1 mg siproteron asetat oral olarak verildi. Tedaviye 7 gün ara verilerek 3 ay devam edildi. 30 olguya günde 2.5 mg oral tibolon 3 ay süre ile uygulandı. Olguların tedavi öncesi hemogramları, tam idrar tetkikleri, SGOT, SGPT, ALP, kreatinin değerleri araştırıldı. Mamografi, servikal smear, vajinal ultrasonografi yapıldı.

Olgular iç hastalıkları yönünden araştırıldı ve kan basıncıları ölçüldü. Östradiol, LH, ve FSH düzeyleri belirlendi. Patoloji saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Üç aylık tedavi sonrası SGOT, SGPT, ALP, Üre, Kreatinin düzeyleri tekrarlandı.

Olguların klinik yakınmaları, Kupperman indeksi ve hypoöstrojenemik semptomları sorgulanarak yakınması olmayan olgulara 0, hafif ise 1, orta düzeyde ise 2, şiddetli ise 3 puan verilerek skorlandı. Kullanılan her iki ilacın etkinliği klinik olarak karşılaştırıldı. Karşılaştırmada istatistiksel olarak χ^2 testi kullanıldı.

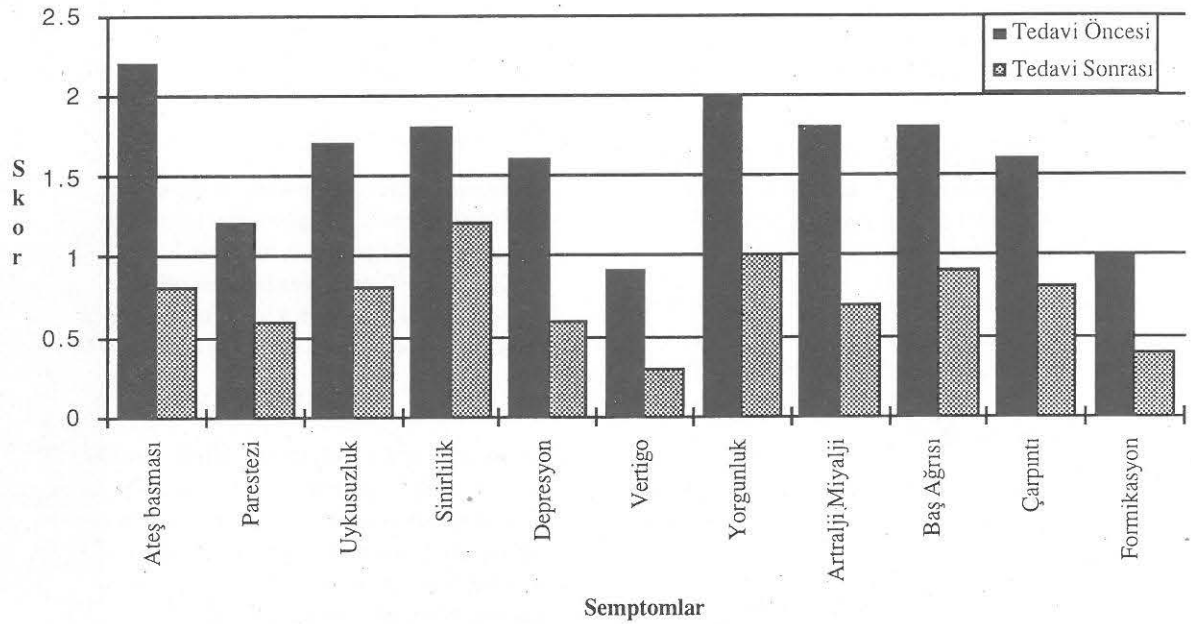
BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların klinik profilleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Estradiol Valerat-Siproteron Asetat kullanılan grup ile Tibolon kullanılan grup arasında olguların rastgele seçilmesine bağlı olarak yaş yönünden fark az olmakla birlikte grupların menopoz süreleri benzerlik göstermektedir.

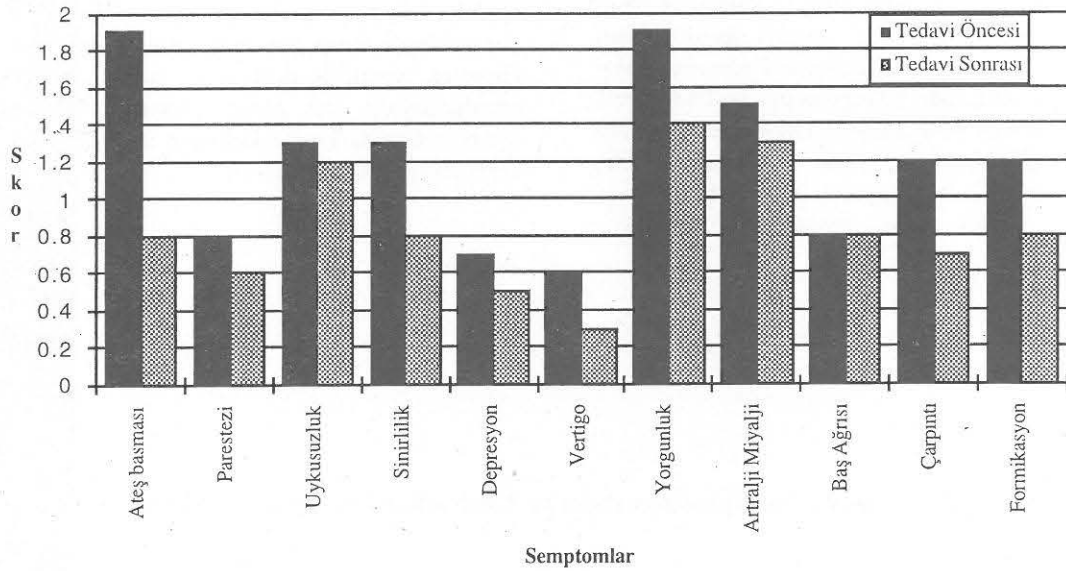
Estradiol Valerat-Siproteron Asetat kullanımının 3 aylık sürede etkinliği Kupperman indeksi kullanılarak incelendi. Buna göre ateş basması, parestezi, uykusuzluk, sinirlilik, depresyon, vertigo, yorgunluk, artralji/miyalji, baş ağrısı, çarpıntı, formikasyon semptomlarında 3 aylık kullanım ile anlamlı azalma saptandı ($p<0.01$) (Şekil 1).

Tablo 1: Estradiol valerat-siproteron asetat ve Tibolon kullanan olguların klinik profili

	Estradiol Valerat Siproteron Asetat Grubu	Tibolon Grubu
Sayı	36	30
Yaş (yıl)	47.6±5.1	51.3±5.4
Menopoz süresi (yıl)	3.5±4.0	3.4±3.1
Vücut ağırlığı (kg)	70.9±8.6	69.7±7.1
Boy (cm)	158.0±7.3	156.0±6.3



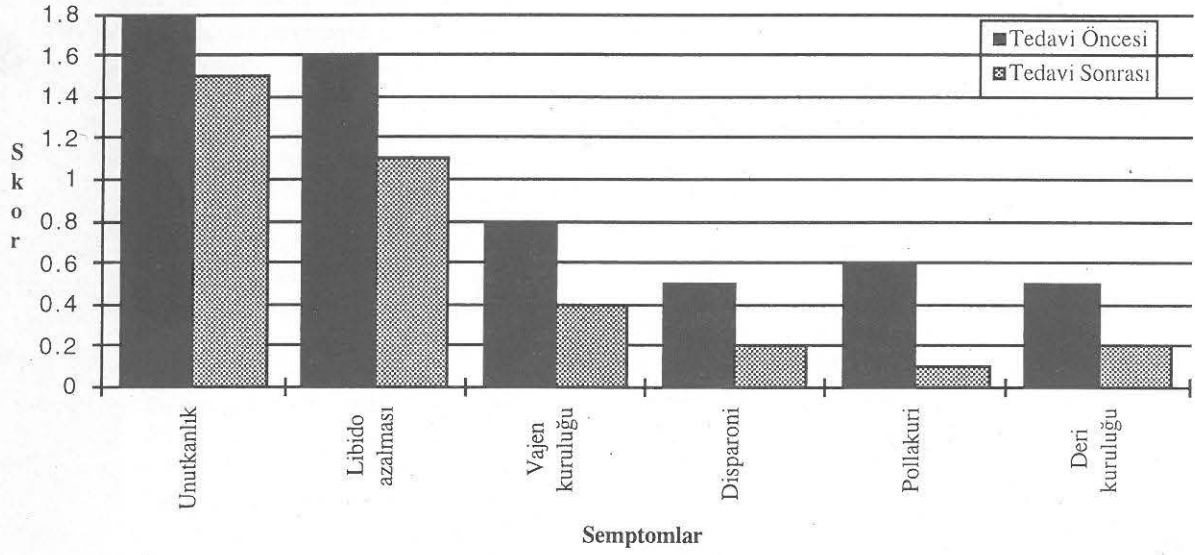
Şekil 1: Estradiol valerat-siproteron asetat kullanımının Kupperman indeksine etkisi



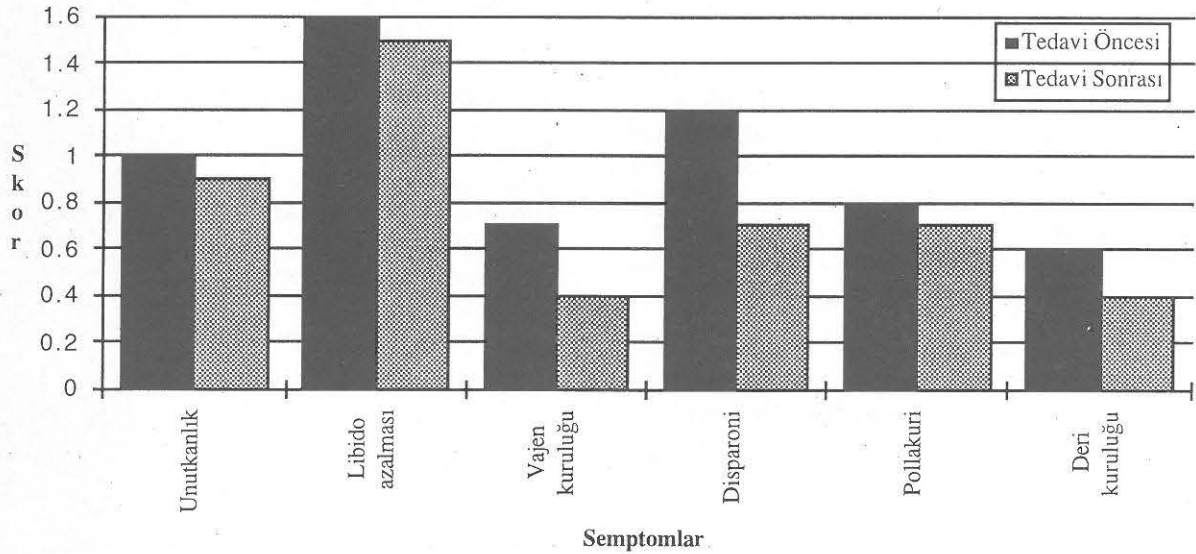
Şekil 2: Tibolon kullanımının Kupperman indeksine etkisi

Tibolon kullanımının da 3 aylık sürede etkinliği saptandı. Tibolon bu tedavi süresinde ateş basması, parestezi, sinirlilik, vertigo, yorgunluk ve formikasyon şikayetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladı ($p < 0.01$). Uykusuzluk, depresyon, artralji/miyalji, baş ağrısı ve çarpıntı şikayetlerinde azalma olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil 2).

Şekil 3'de estradiol valerat-siproteron asetat, Şekil 4'de ise Tibolonun hipöstrojenemik bulgular üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Estradiol Valerat-Siproteron Asetat unutkanlık, libido azalması, vajen kuruluğu, dispareni, pollaküri ve deri kuruluğu gibi hipöstrojenemik bulgular üzerinde 3 aylık tedavi sonrası anlamlı azalma yaparken ($p < 0.05$) Tibolon kullanımı şikayetlerde azalma sağlamakla beraber, tedavi öncesi ve sonrası semptomların düzelmesinde anlamlı bir fark sağlamadı ($p > 0.05$).



Şekil 3: Estradiol valerat, siproteron asetatın hipoöstrojenemik bulgular üzerindeki etkisi



Şekil 4: Tibolonun hipoöstrojenemik bulgular üzerindeki etkisi

Tablo 2: Çalışmaya alınan olguların biyokimyasal değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri

PARAMETRELER	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
SGOT (U/L)	22.7±3.7	25.9±3.8	p>0.05
SPGT (U/L)	20.7±5.0	21.3±3.2	p>0.05
ALP (U/L)	83.5±10.7	85.3±9.3	p>0.05
Üre (mg/dl)	32.4±6.3	31.9±4.5	p>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.84±0.10	0.70±0.17	p>0.05

Grupların tedavi öncesi ve sonrası SGOT, SGPT, ALP, Üre ve Kreatinin değerleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası tüm değerler incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Menopozal semptomların oluşmasında östrojenin doku seviyelerinin düşüklüğü önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bireylerin kalıtsal ya da edinsel olarak yaşlanmaya dirençleri de farklılıklar göstermektedir. Bunlarla birlikte kadınların toplumdaki bireysel ilişkilerinde major değişikliklere uyum sağlayabilmeleri de menopoz semptomlarının ortaya çıkışında ve şiddetinde etkili olmaktadır[7].

Çeşitli çalışmalarda menopozdaki kadınlarda en sık şikayetler iritabilite, letarji, depresyon ve ateş basması olarak gösterilmektedir[7]. Bizim çalışmamızda da sinirlilik, uykusuzluk ve ateş basması en sık şikayetleri oluşturmaktadır.

Östrojenler bir çok dokuları etkilediğinden östrojen eksikliğinin etkileri çok çeşitlidir. Bunların en tipik olanı akut başlangıçlı vazomotor belirtilerdir. Ateş basması ve gece terlemesi gibi yakınmalarla birlikte çarpıntı ve baş ağrıları da görülebilir. Bu bulgular klimakteryumun erken dönemlerinde düzenli adetler devam ederken de ortaya çıkabilir. Aynı zamanda unutkanlık, konsantrasyon zorluğu ve karar vermede güçlük gibi belirtiler de eşlik edebilmektedir[7,8].

Vajen ve üretra aynı embriolojik dokudan kaynaklandıklarından östrojen eksikliği her ikisinin de atrofisine yol açar. Postmenopozal dönemde buna bağlı olarak üriner bakteriyel infeksiyonlar, disparoni, disüri, pollaküri gelişebilmektedir[7].

Östrojen eksikliği derideki kollajen miktarını azalttığından deri incilmesi ve kuruluşuna yol açabildiği gibi tırnaklarda da kırılma görülebilmektedir. Bağlardaki kollajen miktarının azalması bir çok postmenopozal kadının şikayeti olan eklem ağrılarına neden olmaktadır[5,7,8].

Eksojen olarak verilen yeterli dozdaki bütün östrojenlerin ateş basması, terleme ve atrofik değişiklikleri farklı ölçülerde de olsa geriletmediği belirtilmektedir. Vazomotor belirtileri giderecek kadar verilen eksojen östrojenin aynı zamanda sistemik belirtileri de gerileteceği bildirilmektedir[8].

Estradiol valerat-siproteron asetat vazomotor şikayetlerin yanında depresyon ve ruhsal bozuklukları da giderebilir[8]. Bizim çalışmamızda da Estradiol valerat-siproteron asetat gerek vazomotor şikayetlerde gerekse diğer bulgularda 3 aylık tedavi süresinde yeterli iyileşme sağlamıştır($p<0.05$). Bulgularımız literatür ile uyumludur[5,8].

Çeşitli yayınlarda Tibolon kullanımının ateş basması, terleme gibi vazomotor şikayetlerin yanında baş ağrısı, libido azalması ve vajinal kuruluk gibi belirtileri de geriletmediği belirtilmiştir[9,10]. Bizim çalışmamızda da Tibolon ateş basması, parestezi, sinirlilik, vertigo, yorgunluk ve formikasyon şikayetlerinde anlamlı bir düzelme sağlamıştır($p<0.05$). Uykusuzluk, depresyon, artralji/miyalji baş ağrısı ve çarpıntı şikayetleri ile hipoöstrojenemik semptomlarda azalma sağlamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$). Olgular rastlantısal olarak seçilmekle beraber Tibolon kullanılan grupta yaş ortalaması Estradiol valerat-siproteron asetat kullanılan gruptan daha fazla bulunmuştur. Bu farkın da 3 aylık tedavi süresinde Tibolonun bazı hipoöstrojenemik bulguları istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzeltmemesine neden olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak menopoz nedeni ile ortaya çıkan semptomları çekmek kadınların kaderi değildir ve HRT ile kontrol altına alınabilmektedir. Böylece hem Estradiol valerat-siproteron asetat ve hem de Tibolon kullanımını menopoz şikayetlerinin önemli bir bölümünü azaltıp kadınların yaşam kalitelerinin yükselmesini sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1 Marsh MS, Whitehead MI: Management of the menopause, Bulletin, 487:426-457, 1992.
- 2 Aloia JF, Vaswani A, Russo L, et al: The influence of menopause and hormonal replacement therapy on body cell mass and body fat mass. Am J Obstet and Gynecol 172:896-900, 1995.
- 3 Griffing GT, Allen SH: Estrogen replacement therapy at menopause. Postgraduate medicine 96: 71-76, 1994.
- 4 Mijatovic V, Pines A: Menopause-induced changes in cardiovascular functions and HRT. European Menopause Journal 2: 4-9, 1995.
- 5 Watts NB, Notelovitz M, Timmos MC, et al: Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, Menopause symptoms and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. Obstetrics and Gynecology 85: 529-537, 1995.
- 6 Volpe A, Facchinetti F, Grosso A, et al: Benefits and risks of different hormon replacement therapies in postmenopausal women. Maturitas, 8:327-334, 1986.
- 7 Edman CD.: Clinical perspectives in Obstetrics and Gynaecology. In: Buchsbaum HJ (ed) The menopause. Newyork: Springer Verlag 1983, 22-23.
- 8 Hirnoven E, Elliesen J, Schmidt-Gollitzer K. Comparison of two hormone replacement regimes-influence on lipoproteins and bone mineral content. Maturitas. 12: 127-136, 1990.
- 9 Tax L.: Progress in Basic and Clinical Pharmacology. In: Lomax P, (ed). Hormone replacement therapy? Org OD 14, a new possibility. Los Angeles, ES Vesell, Hershey, 1991, 144-159.
- 10 De Aloysio, Pabioani AG, Mauloni M, et al. Use of Org OD 14 for the treatment of climacteric complaints. Maturitas, 4: 49-65, 1986.