

Cerrahi menopoz hastalarında transdermal ve intranasal östrojen tedavilerinin serum hormon, lipid değerleri ve mamografik dansite üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması

Ayşe Pinar Palan¹, Alparslan Baksu¹, Şenol Çelebi², Tamer Gültekin¹, Zehra Ince¹, Nimet Göker¹

¹Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

²Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyodiyagnostik Kliniği

ÖZET:

Cerrahi menopoz hastalarında transdermal ve intranasal östrojen tedavilerinin serum hormon, lipid değerleri ve mamografik dansite üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması

Amaç: Cerrahi menopoz hastalarında, östrojen formlarından transdermal östradiol hemihidrat jel ve intranasal östradiol hemihidrat sprey uygulamalarının serum hormon, lipid değerleri ve mamografik dansite üzerine etkilerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği menopoz polikliniğine başvuran, cerrahi menopozlu toplam 58 hasta alındı.

Hastalar 3 gruba ayrılarak birinci gruba (n=20) Estrava transdermal jel (Östradiol hemihydrate 3x0,5 mg/gün), ikinci gruba (n=20) ise intranasal sprey (Östradiol hemihydrate 2x150 mcg/gün) nasal sprey verildi. Üçüncü grup (n=18) ise kontrol grubu olarak belirlendi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası mamografik dansitelerindeki değişiklikler Wolfe skorlamasına göre değerlendirildi. Total kolesterol, HDL, LDL-kolesterol, trigliserid, FSH, LH, E2, TSH, testosteron, kortizol ve DHEAS düzeyleri de aynı dönemlerde bakıldı.

Bulgular: Transdermal jel, intranasal sprey gruplarının, tedavi sonrası E2 değerleri tedavi öncesinden anlamlı olarak yüksek bulundu (p= 0,003, p=0,0001). Transdermal jel, intranasal sprey, kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası mamografik dansiteleri arasında, istatistiksel farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda transdermal jel ve intranasal spreyn her ikisinin de serum E2 düzeylerini arttırdığı saptanmış, mamografik değerlendirmede her iki grupta da kontrol grubuna göre dansitede anlamlı fark saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: Transdermal östradiol, intranasal östradiol, mamografik dansite

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2009;43;65-71

ABSTRACT:

Comparison of the effect of transdermal and intranasal estrogen treatments on serum hormone and lipid levels and mammographic densities in surgical menopause

Objective: To compare the effects of transdermal estradiol hemihydrate gel and intranasal estradiol hemihydrate spray applications on serum hormone and lipid values and mammographic density in surgical menopause patients.

Material and Method: A total of 58 surgical menopause patients who admitted to Menopause Polyclinic in Sisli Etfal Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic was included in our study.

Patients were divided into three groups: Group 1 (n=20) received Estrava transdermal gel (estradiol hemihydrate 3x0.5 mg/day), group 2 (n= 20) received intranasal spray (estradiol hemihydrate 2x150µg/ day), group 3 (n= 18) was accepted as the control group.

The differences in mammographic densities before and after the treatment of the patients were evaluated according to the Wolfe Scoring System. The serum levels of total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, FSH, LH, E2, TSH, testosterone, cortisol and DHEAS were evaluated at the same time periods.

Results: The level of serum estradiol after the treatment in transdermal gel and intranasal spray groups was significantly higher than before the treatment (p= 0.003, p= 0.0001). There was no statistically significant difference in the mammographic densities before and after the treatment in the transdermal gel, intranasal spray and control groups (p>0.05).

Conclusion: In our study, both transdermal gel and intranasal spray groups proved to increase serum estradiol levels whereas there was no difference in terms of mammographic densities of the groups according to control group.

Key words: Transdermal estradiol, intranasal estradiol, mammographic density

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2009;43;65-71

GİRİŞ

Menopoz kadında over aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanma-

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Alparslan Baksu, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-296-8987

E-posta / E-mail: alpbaksu@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 22 Ocak 2009 / January 22, 2009

Kabul tarihi / Date of acceptance: 18 Şubat 2009 / February 18, 2009

sıdır. Menopoz belli bir anda gerçekleşmekle birlikte bu olaya kadar olan çeşitli değişiklikler yıllarca öncesinden başlamaktadır. Bu dönem kendine has bir dizi şikayetlerin yanı sıra, uzun dönemde ciddi hastalıklara neden olabilecek patolojik değişiklikleri de beraberinde getirmektedir. Cerrahi menopoz hormonal dinamikleri dramatik olarak etkiler. 5-10 yılda progresif olarak oluşacak geçiş yerine overyan östrojen, progesteron ve androjenlerin eksikliğiyle vücut akut olarak karşılaşır. Ortalama ömrün uzaması ve postmenopozal dönemi yaşayan kadın

popülasyonunun artmasıyla menopoza bağlı yakınmaların tedavisi kavramı gündeme gelmiştir.

Transdermal östrojenler (TTS: Transdermal Therapeutic System) cilde yapılandırılan östrojen preparatlarıdır ve günlük salınım hızları sabittir. Doğal östradiol içerirler ve günlük hormon salınım miktarına göre 0,025-0,05-0,1 mg'lık formları vardır. Bu dozlar ile serum östradiol düzeyleri ortalama 40-200 pg/ml arasında tutarlar. İntranasal spreyler son yıllarda uygulanmaya başlanmıştır. Östradiol içeren intranasal spreyler, uygulamayı takiben serum östron ve östradiol seviyelerini süratle yükseltir, ancak bu değerler 3 saat sonra normal düzeylerine geri döner. Bu nedenle kısa aralıklarla doz uygulaması yapmak gereklidir (1,2).

Biz bu çalışmamızda cerrahi menopozda transdermal ve intranasal östrojenlerin etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla östrojen tedavisinden önce ve bir yıl sonra hormon değerleri, lipid profili ve mamografik değişiklikleri karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği menopoz polikliniğine Ocak 2004- Mart 2005 tarihleri arasında başvuran cerrahi menopozlu toplam 58 hasta alındı. Çalışma prospektif, randomize, kontrollü olarak yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- Cerrahi menopoza girmiş olmak, hormon kullanmamış veya en az 2 ay ara vermiş olmak .
- PAP smear sonuçlarının negatif olması.
- Bilateral mamografide patoloji saptanmamış olması.
- Ailede meme ya da endometrium kanseri öyküsü olmaması.
- HT'nin kontrendike olduğu diğer durumlara (akut tromboemboli, geçirilmiş MI vb.) sahip olmamak olarak belirlendi.

Hastalar rastgele 3 gruba ayrılarak birinci gruba (n=19) transdermal jel (Östradiol hemihydrate 3x0,5 mg/gün), ikinci gruba (n=20) intranasal sprey (Östradiol hemihydrate 2x150 mcg/gün) verildi. Üçüncü grup (n=18) ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı ve herhangi bir tedavi verilmedi. Kontrol grubuna tedavi almak istemeyen hastalar dahil edildi.

Hastaların yaş, boy, kilo ve vücut kitle İndeksi (BMI) değerlendirilip, diyabet, hipertansiyon, koroner arter has-

talığı ve tiroid hastalıkları gibi kronik rahatsızlıkları sorularak kaydedildi.

Tüm hastalardan çalışma başlangıcında yazılı olarak bilgilendirilmiş hasta onamı alındı.

Her üç grupta çalışmanın başında ve bitiminde aşağıdaki parametreler bakılarak değerlendirildi.

Hastaların hormon tetkikleri (FSH, LH, E2, TSH, DHEAS, testosteron, prolaktin, kortizol) hastanemizin Biyokimya Kliniği laboratuvarında "Roche E170" cihazı ile EIA yöntemi ile çalışıldı.

Hastalarımızın biyokimyasal tetkikleri (Total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL) yine aynı laboratuvarında "Toshiba aeroset" otoanalizör ile fotometrik yöntemle ölçüldü.

Hastalara hastanemiz Radyodiyagnostik Kliniği Mamografi ünitesinde "Gilardini Sylvia" marka cihazla bilateral mamografi çektilirdi ve tedavinin başlangıcında ve bitiminde mamografik dansitelerdeki değişiklikler Wolfe skorlamasına göre değerlendirildi. Bu skorlamadaki değerlerin anlamı aşağıdaki gibidir :

N0 : lipomatöz meme

DY : Dens meme

P1 : Glandüler yapılar memenin %25'inden azını kapsıyor.

P2 : Glandüler yapılar memenin %25'inden fazlasını kapsıyor.

Bu çalışmada istatistiksel analizler Graph Pad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanısıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, grupların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerinde eşlendirilmiş t testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi kullanılmıştır. Gruplardaki tüm hastaların tedavi sonrası ve öncesi değer farkları alınarak gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiş, alt grup kıyaslamalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Transdermal jel, intranasal sprey, kontrol gruplarının; yaş, boy, kilo, BMI, gravida, parite ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 1: Grupların demografik değerlerinin karşılaştırılması

	Transdermal jel grubu Ort±SS (n:19)	Intranazal sprey grubu Ort±SS (n:20)	Kontrol grubu Ort±SS (n:18)	F	p
Yaş	48,53±5,56	49,7±3,13	50,17±3,76	0,73	0,485
Boy	162,21±8,02	161,1±4,4	161±5,03	0,24	0,791
Kilo	73,47±10,29	67,2±7,77	69,56±6,11	2,85	0,066
BMI	27,94±3,43	25,95±3,46	26,85±2,30	1,98	0,148
Gravida	5,11±2,47	5,2±2,65	4,33±2,22	0,69	0,505
Parite	3,95±2,37	3,8±1,88	3,5±1,86	0,23	0,797

Tablo 2: Grupların tedavi öncesi ve sonrası FSH, LH, E2 hormon değerlerinin karşılaştırılması

		Transdermal jel grubu Ort±SS (n:19)	Intranazal sprey grubu Ort±SS (n:20)	Kontrol grubu Ort±SS (n:18)	F	p
FSH	Tedavi Öncesi	69,54±23,691	71,85±22,658	59,28±24,597	1,49	0,234
	Tedavi Sonrası	68,95±25,67	70,2±32,14	58,44±22,37	1,04	0,359
	p	0,92	0,70	0,87		
LH	Tedavi Öncesi	38,58±19,19	33,35±12,65	31,44±13,3	1,89	0,160
	Tedavi Sonrası	37,53±18,36	36,5±15,99	31,11±8,75	1,04	0,360
	p	0,64	0,19	0,88		
E2	Tedavi Öncesi	7,01±7,58	8,84±7,29	12,97±12,63	1,52	0,228
	Tedavi Sonrası	24,69±17,40	20,39±9,69	18,24±11,22	0,47	0,623
	p	0,003	0,0001	0,068		

Tablo 3: Grupların tedavi öncesi ve sonrası TSH, PRL, testosteron, kortizol, DHEAS değerlerinin karşılaştırılması

		Transdermal jel grubu Ort±SS (n:19)	Intranazal sprey grubu Ort±SS (n:20)	Kontrol grubu Ort±SS (n:18)	F	p
TSH	Tedavi Öncesi	1,93±1,9227	1,72±1,1863	2,56±2,7994	0,85	0,435
	Tedavi Sonrası	3,56±7,4486	1,96±2,3631	2,61±3,2638	0,53	0,595
	p	0,25	0,54	0,89		
Prolaktin	Tedavi Öncesi	10,16±6,38	13,91±13,91	12,09±8,35	0,66	0,52
	Tedavi Sonrası	11,74±7,79	11,82±8,95	8,33±4,09	1,36	0,265
	p	0,32	0,38	0,036		
Testosteron	Tedavi Öncesi	37,42±22,77	35,8±16,03	34,17±11,64	5,47	0,114
	Tedavi Sonrası	32,48±15,05	34,7±21,34	29,89±18,39	0,32	0,727
	p	0,25	0,83	0,029		
Kortizol	Tedavi Öncesi	13,11±13,06	11,05±4,42	17,06±9,14	1,94	0,153
	Tedavi Sonrası	12,74±6,55	11,45±4,07	16,17±7,83	2,82	0,069
	p	0,91	0,72	0,68		
DHEA S	Tedavi Öncesi	133,05±109,25	103,6±72,95	107,78±48,04	0,74	0,482
	Tedavi Sonrası	129,42±85,15	96,75±59,06	99,61±45,77	1,45	0,243
	p	0,73	0,03	0,51		

Her üç grupta da tedavi öncesi ve sonrası FSH, LH, TSH, kortizol, DHEAS değerleri arasında istatistiksel değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$).

Transdermal jel, intranazal sprey gruplarının, tedavi sonrası E2 değerleri tedavi öncesinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,003$, $p=0,0001$). Kontrol grubunda tedavi öncesi E2 değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Transdermal jel, intranazal sprey gruplarında tedavi öncesi ve sonrası prolaktin değerleri arasında istatistiksel değişiklik gözlenmezken ($p>0,05$), kontrol grubunun 1 yıl sonraki prolaktin değerleri başlangıç prolaktin değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,036$). Yine transdermal jel, intranazal sprey gruplarının tedavi öncesi ve sonrası testosteron değerleri arasında istatistiksel değişiklik gözlenmezken ($p>0,05$), kontrol grubunun 1

Tablo 4: Grupların mamografik değerlerinin karşılaştırılması

		Transdermal jel grubu		Intranazal sprey grubu		Kontrol grubu		
MAMOGRAFİK	P1	8	42.1%	7	35.0%	13	72.2%	$\chi^2:9,45$ P=0,149
DANSİTE 1	P2	7	36.8%	10	50.0%	5	27.8%	
	N0	3	15.8%	1	5.0%	0	0	
	DY	1	5.3%	2	10.0%	0	0	
MAMOGRAFİK	P1	9	47.4%	9	45.0%	11	61.1%	$\chi^2:1,14$ P=0,88
DANSİTE 2	P2	7	36.8%	8	40.0%	5	27.8%	
	N0	3	15.8%	3	15.0%	2	11.1%	

yıl sonraki testosteron değerleri başlangıç testosteron değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,029$)

Her üç grupta da tedavi öncesi ve sonrası mamografik dansiteleri arasında, istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Kolesterol, HDL, trigliserid değerleri her üç grupta da değişikliğe uğramadı ($p>0,05$).

Kontrol ve intranasal sprey gruplarının tedavi öncesi ve sonrası LDL değerleri arasında istatistiksel değişiklik gözlenmezken ($p>0,05$), transdermal jel grubunun tedavi sonrası LDL değerleri tedavi öncesinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,009$).

TARTIŞMA

Postmenopozal dönemde kullanılan farklı HT rejimlerinin serum östradiol, gonodotropin ve androjen düzeylerine etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur (1-6). Casson, HT sonrası östrojen düzeylerinin 8.7 pg/ml'den, 117 pg/ml'ye yükseldiğini, eksojen östrojenin gonadotropinleri baskılaması nedeniyle de, FSH düzeylerinin %65, LH düzeylerinin %44 azaldığını tespit etmiştir (1). HT sonrası östrojen düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada E2, E1 ve östron sülfat düzeylerine bakılmış, tüm östrojen düzeylerinin arttığı, ancak östron sülfat düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda transdermal jel ve intranasal sprey gruplarının tedavi sonrası E2 değerleri tedavi öncesinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,003$, $p=0,0001$). Transdermal jel kullanan grupta intranasal sprey kullananlara göre E2 düzeyindeki artış daha fazlaydı, ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bu durum kullanım kolaylığı ve tedaviye uyumun yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Postmenopozal dönemde hormon tedavisinin serum androjen düzeylerine etkisinin incelendiği farklı birçok

çalışmada birbiri ile çelişen pek çok farklı sonuç elde edilmiştir. Aygen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada medroksiprogesteron ile birlikte verilen oral konjüge östrojen ve transdermal 17 östradiolün SHBG, DHEAS ve serbest testosteron düzeylerine etkisini araştırmışlar. SHBG düzeyi oral östrojen alan hastalarda anlamlı şekilde artış gösterirken, serbest testosteron düzeyi aynı grupta anlamlı şekilde azalmış, transdermal östrojen alan grupta SHBG ve serbest testosteron düzeyleri aynı kalırken, DHEAS düzeyi her iki grupta da fark göstermemiştir (3). Postmenopozal HT tedavisi alan kadınlarda, uzun dönem dolaşımdaki total ve serbest testosteron düzeylerini inceleyen bir başka çalışmada serbest testosteron, ET alan grupta %49 oranında, plasebo grubunda ise %7 oranında azalmıştır (2).

Total ve serbest testosteron düzeyleri dışında DHEAS düzeylerinin de farklı HT rejimlerinden nasıl etkilendiği birçok çalışmada incelenmiştir. Casson ve arkadaşları östrojen tedavisi alan postmenopozal kadınlarda, DHEAS düzeylerinde %23 oranında azalma gözlemişlerdir (1). Farklı dozlardaki konjüge östrojenlerin, DHEAS düzeylerine etkisini inceleyen bir başka çalışmada, farklı dozlarda konjüge östrojen verilmiş, 6 ay sonunda her üç tedavi rejiminde de, DHEAS düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir (5). DHEAS seviyesindeki farklı HT rejimleri ile ilgili değişimler, 3-, HSD ve 17,20 dezmolaz enzimlerinin ayrı ayrı aktiviteleri, periferik hidroksilasyonları ve DHEA'un hepatik sülfatasyonlarının değişimi ile açıklanabilir. Ayrıca artmış veya azalmış DHEAS düzeyleri, kişisel dağılım ve androjen üretimindeki farklılığı göstermektedir (6). DHEAS ve testosterondaki östrojene bağlı düşüş klinik olarak önemlidir. Özellikle DHEAS hormonunun artması yaşlanmayı azaltıcı bir etki göstermektedir (1).

Bizim çalışmamızda her üç grupta da tedavi öncesi ve sonrası TSH, kortizol, DHEAS değerleri arasında is-

tatistiksel değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Transdermal jel, intranasal sprey gruplarının tedavi öncesi ve sonrası prolaktin değerleri arasında istatistiksel değişiklik gözlenmezken ($p>0,05$), kontrol grubunun tedavi sonrası prolaktin değerleri tedavi öncesinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p= 0,036$). Transdermal jel, intranasal sprey gruplarının tedavi öncesi ve sonrası testosteron değerleri arasında istatistiksel değişiklik gözlenmezken ($p>0,05$), kontrol grubunun tedavi sonrası testosteron değerleri tedavi öncesinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p= 0,029$).

HT'nin etkisi olabileceği düşünülen bir durum da meme kanseridir (7). Meme kanserlerinin yaklaşık %75'i menopoza sonrası dönemde görülmektedir. Meme kanserinin başlangıcının menopoza çok daha öncesine gittiği düşünülebilir. Bu nedenle HT'nin meme kanserini başlatması değil de başlamış bir süreci hızlandırması düşünülebilir. Bir çalışmada östrojenin meme hücrelerinde mitoz hızını arttırdığı in-vitro olarak gösterilmiştir (8).

Kısa süreli HT'nin meme kanseri üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma vardır. Yang 5 yıldan az HT uygulanan kadınlarda meme kanseri için rölatif riskin 0.8 olduğunu ve 10 yıldan uzun kullanımlarda bu riskin 1.6'lara kadar yükseldiğini saptamış ve kısa süreli kullanımlarda HT'nin meme kanseri riskini arttırmadığı sonucuna varmıştır (9). 1995 yılında Newcomb ve arkadaşları HT süresinin meme kanseri gelişimine etkisi araştırılmıştır. Olguların önemli bir bölümünün konjuge östrojen kullandığı bu çalışmada araştırmacılar postmenopozal östrojen kullanımının meme kanseri gelişim riskini arttırmadığını ve 5 yıldan daha kısa süreli kullanımlarda rölatif riskin 0.81 olduğunu bildirmişlerdir (10). Olguların büyük bir bölümünün konjuge östrojen kullandığı oldukça geniş bir seriyi kapsayan başka bir çalışmada da 5 yıldan az HT uygulamalarında meme kanseri riskinin 0.99 olduğu saptanmıştır (11).

Genel olarak bakıldığında 10 yıldan daha kısa süreli ve özellikle konjuge östrojen ile yapılan HT'lerde meme kanseri riskinin artmadığı dikkati çekmektedir. Aslında sonradan görüleceği gibi HT ile meme kanseri arasındaki ilişkinin durumunu inceleyen çalışmalarda hemen hemen fikir birliğine varılan tek bulgu kısa süreli HT'nin meme kanseri riskini arttırmadığı görüşüdür.

Kısa süreli östrojen kullanımının meme kanseri üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların yanında uzun süreli kullanımın etkisini inceleyen pek çok çalışma da var-

dır. HT geleneksel olarak uzun süreli olduğundan uzun süreli etkinin ne yönde olduğunu bilmek çok daha anlamlıdır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları birbirinden oldukça farklıdır ve uzun kullanımlarda tarif edilen sürenin ne kadar olduğu da tartışmalıdır. İlgili yayınlara bakıldığında 5 yıldan başlayarak 20 yıla varan sürelerin ifade edildiğini görmekteyiz. Kaufman'ın çalışmasında olguların tamamı konjuge östrojen kullanmış ve meme kanseri riskinin artmadığı saptanmıştır (12). Arenas ve arkadaşları 37 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde doğal menopoza sonrası 12 yıl ve üzerinde HT uygulanan olgularda rölatif riskin 1.63 olduğu ve dolayısı ile bu grupta meme kanseri gelişim riskinin %63 oranında arttığı saptanmıştır (13). HT ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran önemli çalışmalardan biri Colditz tarafından yapılmıştır (11). Hemşireleri kapsayan bu araştırmanın sonuçlarına göre özellikle 5 yılı aşan HT uygulamalarında ve halen tedavi altındaki olgularda yaşla birlikte meme kanseri riski %70'lere varan oranlarda artmıştır. Aynı çalışmada araştırmacılar artan meme kanseri riskinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve östrojene progesteron ilavesinin bu sonucu pek fazla değiştirmediklerini saptamışlardır. Ancak bu çalışmada yaş dikkate alınmadığından meme kanseri riskinin bu kadar yüksek olmadığı ve 5-9 ile 10 yılı aşkın kullanımlarda meme kanseri riskinin değişmediği ve 1.46 olduğu görülmüştür.

WHI çalışmasında meme kanseri kombine hormon replasman tedavisi alan grupta %26 (plasebo grubunda 10000 kişi arasında yılda 30 meme kanseri vakası görülmesine karşın tedavi grubunda 38 meme kanseri vakasına rastlanmıştır.) artmış bulunmuştur. Bu artış istatistik öneme neredeyse ulaşmıştır (14). WHI çalışmasının histerektomize ve yalnız östrojen alan hasta grubundaysa plaseboya göre meme kanseri riski azalmış bulunmuştur (15). Bu, yalnız WHI'nin kombine tedavi alan hastalarla yapılan koluyla değil aynı zamanda Milyon Kadın çalışmasıyla da zıt bir bulgudur (16). Son yıllarda gözlemsel çalışmalar da dahil olmak üzere genel olarak östrojenin ve östrojenle kombine edilen progesteronun meme kanseri riskini arttırdığına yönelik bir kanaat mevcuttur. WHI çalışmasının histerektomize hasta kolundaki bu farklı bulgunun uzun dönem sonuçlarıyla teyit edilmesi gerekliliği üzerine vurgu yapılmaktadır.

Mammografik dansite artışının meme kanseri riskini arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (17,18). Greendale ve arkadaşları yaptıkları dansite ça-

lışmasında konjuge östrojenin meme dansitesi üzerine minimal etki yaptığını saptamışlardır (19). Lundstrom ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aynı şekilde transdermal ve düşük doz oral östrojenin dansiteye olumsuz etkilerinin çok az olduğunu (sırasıyla %2 ve %6) buna karşılık kombine östrojen progesteron kullananlarda dansitenin %40 oranında arttığını göstermişlerdir (20).

Kısa süreli HT'nin meme kanseri üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da transdermal jel, intranasal sprey ve kontrol gruplarının mamografik dansitelerinde olumsuz yönde değişiklik olmamıştır ($P>0.05$).

Batı toplumlarında 50 yaşın üzerindeki kadınlarda hala en sık görülen ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroza bağlı diğer vasküler problemlerdir. Menopoz öncesi kadınlarda KAH erkeklere göre çok az görülürken menopozu takiben insidansı hızla yükselir ve menopozdan 6-10 yıl sonra erkeklerdekine eşdeğer hale gelir (21). Kadında KAH gelişiminin en iyi bulgusu HDL düşüklüğüdür (22). Yapılan çalışmalar kadınlarda menopozu takiben total kolesterolün, trigliseridlerin ve LDL'nin yükseldiğini (%10-25) göstermektedir. Östrojen tedavisi verildiğinde verilen östrojenin tipi ne olursa olsun kolesterol seviyeleri düşmektedir ve bu etki ilaç alındığı sürece devam etmektedir (19).

Plazma lipid seviyelerinde olan değişimler özellikle koroner arter hastalıklarının oluşumu açısından önemlidir. Bazı çalışmalar oral olarak kullanılan hormon replasman tedavisinin plazma total kolesterol ve LDL seviyelerini azalttığını, HDL seviyelerini ise arttırdığını rapor etmişlerdir. (23,24). İntranazal HT'nin postmenopozal kadınlarda plazma lipid profillerine etkisi randomize çift kör bir çalışmada incelenmiş ve oral mikronize östradiolle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada oral mikronize östradiolün serum TG ve HDL düzeylerini artırdığı LDL seviyelerini ise anlamlı oranda düşürdüğü gözlenirken, intranasal östrojen tedavi sonrasında yukarıda belirtilen parametrelerden hiçbirinde anlamlı değişiklik olmadığı gözlenmiştir (25). HERS çalışması başlangıçta koroner arter hastalığı olan kadınlarda kombine hormon replasman tedavisi kullanımının etkisini araştırıyordu. Bu çalışmada kombine hormon replasman tedavisinin birinci yılda koroner arter hastalığında artışa neden olduğu, uzun dönemli takipteyse olumlu ya da olumsuz etkisinin olmadığı saptanmıştır (23).

WHI çalışmasının kombine hormon replasman teda-

visi alan hasta kolunda tedavinin birinci yılında koroner arter hastalığı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Buna rağmen bu hastalardan randomize seçilen %8.6'sında birinci yıl LDL kolesterol değerleri plaseboya göre daha düşük HDL kolesterol değerleriyse daha yüksek bulunmuştur. Kümülatif olarak çalışmada kalp ve damar hastalıkları açısından yarar gözlenmemiştir (14). Çalışmanın histerektomize hasta kolunda birinci yılda koroner arter hastalığı anlamlı olmayan yükseklik göstermiştir. Bu hastalarda da kombine kolda olduğu gibi lipid düzeyleri açısından birinci yıl değerlerinde plaseboya göre iyileşme bulunmuştur. Birinci yıldan sonra koroner arter hastalığı plasebodan daha az görülmüş ve bu durum uzun dönemde yalnız östrojenin yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu hastalarda strok ve venöz tromboemboli anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (15).

Bizim çalışmamızda transdermal jel, intranasal sprey ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kolesterol, HDL, trigliserid değerleri arasında istatistiksel değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). İntranazal sprey , kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası LDL değerleri arasında istatistiksel değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Transdermal jel grubunun tedavi sonrası LDL değerleri tedavi öncesinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,009$). Transdermal jel tedavisi alan hastalardaki LDL yüksekliği dışındaki bulgular literatürle benzerdi. Bu hastalardaki LDL yüksekliği genel olarak yapılan çalışmalarla uyumlu saptanmamıştı. WHI çalışmasında erken dönemde kardiyovasküler olaylarda artış saptanmış olsa da LDL düzeyinde artış bulunmamıştır.

Çalışmamızda transdermal jel ve intranasal spreyn kontrol grubuna kıyasla serum E2 düzeylerini arttırdığı yani etkili olduğu saptanmış, bu etkinliğin transdermal jel ile istatistiksel anlamlı olmasa da daha fazla olduğu gözlenmiştir. Transdermal jel tedavisiyle LDL düzeyinin artması literatürde bildirilmiş bir bulgu değildir. Ancak son yıllarda yapılan birçok çalışmada menopoz sonrası hormon tedavisinin özellikle tedavinin ilk yıllarında kardiyovasküler riskte artışa yol açtığı gösterilmiştir. LDL düzeyindeki yükseklik böyle bir riskin öncü belirtisi olabilir. Her iki tedavi şeklinde de mamografik dansitede değişiklik olmaması, bu tedavilerin kısa dönemde meme üzerine olumsuz etkiler olmadığını düşündürmektedir. Bu veriler ışığında kullanılacak tedavi şekli ve uygulanacak hastanın seçiminde bireysel riskler ve olası yararlar göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Casson PR. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. *Obstet ics and Gynecology*, 90:995-998, 1997.
2. Slater CC, Zhang C, Hodis HN, Mack WJ. Comparison of estrogen and androgen levels after oral estrogen replacement therapy. *J Reprod Med*, 46:1052-1056, 2001.
3. Aygen EM, Tutuş A, Tayyar M. Medroksiprogesteron ile birlikte verilen konjüge östrojen ve 17 östradiolün seks hormon bağlayıcı globulin, dehidroepiandrostenedion sulfat ve serbest testosteron düzeylerine etkisi. *Türk Fertilite Dergisi*, 12:80-85, 1998.
4. Andreyko JL, Monroe SE, Marshall LA et al. Concordant supression of serum immuno- reactive LH, FSH and testosterone in postmenopausal women by a potent GnRH antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*, 74:399-405, 1992.
5. Schlegel W, Petersdorf L, Junker R, Schulte H, Ebet C, Eckardstein A. The effects of six months of treatment with a low-dose of conjugated estrogens in menopausal women. *Clinical Endocrinology*, 51:643-651, 1999.
6. Frye RF, Kroboth PD, Stone A, Folan M et al. Sex differences in the pharmacokinetics of DHEA af ter single and multipl dose administration in healthy older adults. *J Clin Pharmacol*, 40:596-605, 2000 .
7. Palacios S. Cancer surveillance during HT. In *J Fertil*, 41:340-345, 1996.
8. Sutherland RL, Watts CKW, Musgrove EA. Cell cycle control by steroid hormones in breast cancer: implications for endocrine resistance. *Endocr Rel Cancer*, 2:87-91, 1995.
9. Yang CP, Daling JR, Band PR, Callagher RP, White E, Weiss NS. Contraceptive hormone use and risk of breast cancer. *Cancer Causes and Con trol*, 3:475-479, 1 92.
10. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Ba-ron J, Clapp RW, Bogdan C, Willett WC. Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 142:788-795, 1995.
11. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estro-gens and progestins and the risk of breast cancer in post me-nopausal women. *N Eng J Med*, 332:1589-1593, 1995.
12. Kaufman DW, Palmer JR, de Mouzon J et al: Estrogen repla-cement therapy and t e risk of breast cacer: Results from the Case-Control Surveillance Study. *Am J Epidemiol*, 134:1375-1385, 1991.
13. Arenas MS, Rodriguez MD, Canteras RR, Cavanillas AB, Vargas RG. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 79:286-294, 1992.
14. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288:321-333, 20 2.
15. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291:1701-1712 , 2004.
16. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 362:419-427, 2003.
17. Boyd NF, Martin LJ, Stone J, Greenberg C, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic densities as a marker of human breast cancer risk a d their use in chemoprevention. *Curr Oncol Rep*, 34:314-321, 2001.
18. Byrne C, Schairer C, Brinton LA, Wolfe J, Parekh N, Salone M, Carter C, Hoover R. Effects of mammographic density and benign breast disease on breast cancer risk. *ancer Causes Control*, 12:103-110, 2001.
19. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic paranchymal density. *Ann Intern Med*, 130:262-269, 1999.
20. Lundstrom E, Wilczek B, Von Palffy Z, Soderqvist G, Von Schoul z B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric*, 4:42-48, 2001.
21. Collins P. Hormone replacement therapy and syndrome X. *Br J Obstet Gynecol*, 103:68-72, 1996.
22. Stevenson JC. Are changes in lipoproteins during HT important? *Br J Obstet Gynecol*, 103:39-44, 1996.
23. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. *J Am Med Assoc*, 280:605-613, 1998.
24. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*, 273:199-208, 1995.
25. Mattsson LA, Christiansen C, Colau JC, Palacios S, Kenemans P, Bergeron C, Chevallier O, Holst TV, Gangar K. Clinical equivalence of intranasal and oral 17,-estradiol for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol*, 182:545-552, 2000.