

DÜŞÜK DOZ HORMON TEDAVİSİNİN POSTMENOPUZAL KADINLARDA LİPİD PROFİLİ, GLİSEMİK KONTROL, TİROİD HORMONLARI VE ANDROJENLER ÜZERİNE ETKİLERİ

A. Yasemin Karageyim KARŞIDAĞ, Nevriye ALKAN, Esra Esim BÜYÜKBAYRAK, Bülent KARS, Meltem PİRİMOĞLU,
Orhan ÜNAL, M. Cem TURAN

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Noretisteron asetat (NETA) ve drospirenonun tiroid hormonları, glisemik kontrol, serum lipid profili ve androjen seviyeleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya uterus ve overleri intakt, vazomotor şikayetleri olan sağlıklı 50 postmenopozal kadın prospektif olarak dahil edildi, 41 kadın çalışmayı tamamladı. Randomize olarak iki gruba ayrılan olgulara 3 ay boyunca 1mg E2 / 0.5 mg NETA (n=21) ve 1mg 17 β E2 / 2 mg drospirenon (n=20) verildi. Gruplar tedavi sonrası tiroid hormonları, glisemik kontrol, androjen ve kan lipid düzeyleri değişimleri açısından hem grup içi hem de gruplar arası değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra, bağımsız t testi, eşleştirilmiş t testi, Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p \leq 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Vücut kitle indeksi (VKI), endometriyal kalınlık ve tiroid hormonlarında tedavi sonrası her iki grupta grup içi ve gruplar arası fark saptanmadı. 3 aylık tedavi sonunda NETA grubunda total kolesterol ($p=0.03$), insülin ($p=0.009$), Homeostasis model assessment (HOMA) ($p=0.01$) ve fibrinojende ($p=0.01$) düşüş gözlemlendi. Drospirenon grubunda ise LDL kolesterolde düşüş ($p=0.02$), trigliseritte ise artış saptandı ($p=0.04$). Total testosteronda hem NETA ($p=0.0001$) hem de drospirenon grubunda ($p=0.001$) tedavi sonrası düşme oldu.

Sonuç: NETA postmenopozdaki kadınlarda hem lipid hem de karbonhidrat metabolizmasını olumlu etkilemektedir. Drospirenon LDL kolesterolü düşürürken trigliseritleri arttırmaktadır, karbonhidrat metabolizmasına ise etkisizdir. Diyabet riski olan olgularda vazomotor semptomları gidermek için düşük dozlu NETA içeren hormon tedavisi (HT) tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: drospirenon, kan şekeri, lipid, menopoz, norethisteron asetat, tiroit

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 2 Sayfa: 125- 33

Yazışma adresi: Uzm. Dr. A. Yasemin Karageyim Karşıdağ. Bayar cad. Okur sok. 5/7 Kozyatağı, Kadıköy, İstanbul
Tel.: (0216) 464 72 36

e-posta: ykarageyim@yahoo.com

Alındığı tarih: 30.04.2010, revizyon sonrası alınma: 16.12.2010, kabul tarihi: 09.03.2010, online yayım tarihi: 14.03.2011

SUMMARY

THE EFFECTS OF LOW DOSE HORMONE THERAPY ON SERUM LIPID PROFILE, GLISEMIC CONTROL, THYROID HORMONES AND ANDROGEN LEVELS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Objective: To compare the effects of norethisterone acetate (NETA) and drospirenone on thyroid hormones, glisemic control, serum lipid profile and androgen levels.

Material and methods: 50 postmenopausal women with intact ovaries & uterus who have vasomotor complaints but otherwise healthy were prospectively enrolled into the study and 41 of them completed the study. Patients were randomly divided into two groups and prescribed 1mg E2 / 0.5 mg NETA (n=21) or 1mg 17 β E2 / 2 mg drospirenon (n=20) for 3 months. After the treatment thyroid hormones, glisemic control, lipid profile and androgen levels were compared both within the groups and between the groups. For the statistical analysis besides descriptive statistical methods paired and unpaired t test, Mann-Whitney U test and chi square test were used. Statistical significance level was accepted as $p \leq 0.05$.

Results: There was no difference regarding body mass index (BMI), endometrial thickness and thyroid hormones both within the groups and between the groups after the treatment. Total cholesterol ($p=0.03$), insulin ($p=0.009$), Homeostasis model assessment (HOMA) ($p= 0.01$) and fibrinogen ($p=0.01$) levels were decreased in NETA group after three months. In drospirenon group there was decrease in LDL cholesterol level ($p= 0.02$), increase in trigliseride level ($p=0.04$). There was decrement in total testosterone level in both NETA ($p=0.0001$) and drospirenon (0.001) groups.

Conclusion: NETA have beneficial effects on both lipid and carbohydrate metabolism in postmenopausal women. Drospirenon decreases LDL cholesterol while increasing trigliseride level and has no effect on carbohydrate metabolism. Under the light of these data it is wise to suggest NETA containing low dose hormone therapy preparations in postmenopausal women with diabetes risk for controlling vasomotor complaints.

Key words: drospirenone, glucose, lipid, menopause, norethisterone acetate, thyroid

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue: 2 Pages: 125- 33

GİRİŞ

Günümüzde hormon tedavisinin (HT) menopozda kullanımı için bildirilen sonuçlar çelişkilidir. Bir randomize çalışmanın sonuçlarına göre, HT'nin postmenopozda kardiyovasküler hastalıkları önlemede faydasının olmadığı hatta zararlı olabildiği ve HT alan kadınlarda meme kanserinin arttığı bildirilmiştir⁽¹⁾. Bu çelişkiler nedeniyle HT'nin vazomotor semptomları ön planda olan olgularda, minimal etkili dozlarda ve kısa süreli kullanılması önerilmektedir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserit artışı, hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi koroner kalp hastalıkları gelişmesi için risk faktörleridir⁽⁴⁾. HT tercihi yaparken ilaçların lipid ve karbohidrat metabolizmasına, endojen androjenlere olumsuz etkileri dikkate alınmalıdır. Yüksek doz HT ile tedavide serum lipidlerinde saptanan olumlu değişimler düşük dozlu HT ile tedavide de saptanmıştır⁽⁵⁾. Ayrıca, kombine devamlı östrojen-progesteron preparatları tiroid

bağlayan globülin (TBG) düzeyini arttırırken tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (fT₄) düzeyini etkilememektedir⁽⁷⁾.

Noretisteron asetat (NETA), C-19 türevi olup diğer progesteron türevlerine kıyasla endometriyumda belirgin atrofiye yol açan güçlü bir progestasyonel ajandır⁽²⁾. Günümüzde düşük dozlu HT'nin- 1mg E₂/ 0.5 mg NETA kombinasyonu- hem vazomotor semptomları azalttığı hem de vajinal kanama insidansı çok düşük olduğu için tercih edilmektedir^(2,3).

Ayrıca postmenopozal dönemde HT için, östrojen ve NETA kombinasyonunun insülin sensitivitesine olumlu etkileri nedeniyle daha uygun olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. Düşük dozlu- 1 mg E₂/ 0.5 mg NETA - kombinasyonu fibrinojen düzeyini kontrole göre anlamlı düşürmekte⁽⁸⁾, serum androjen düzeylerini ise değiştirmemektedir⁽⁹⁾.

Drospirenon antiandrojenik ve antimineralkortikoid aktiviteye sahip doğal progesterona en yakın yeni bir gestagendir ve estrojenin yararlı etkilerini

olumsuz etkilememektedir⁽¹⁰⁾. Drospirenon LDL kolesterolü düşürerek lipid metabolizmasına olumlu etkilidir⁽¹⁰⁾. Kısa süreli tedavide açlık kan şekeri, insülin, fibrinojen ve C-reaktif protein seviyelerini değiştirmedigi için kardiyovasküler hastalıklar açısından riski arttırmaz⁽¹¹⁾.

Literatürde NETA ve drospirenonun tek sisteme etkilerini ayrı ayrı kıyaslayan yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada düşük dozlu NETA ve drospirenon içeren HT preparatlarının kısa süreli kullanımının hem serum androjenleri ve tiroid hormonları hem de lipid ve karbonhidrat metabolizmalarına etkilerinin birlikte karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza hastanemiz menopoza polikliniğine 01.03.05 - 01.07.06 tarihleri arasında başvuran doğal yolla menopoza girmiş, en az 1 yıldır menopozda olup vazomotor semptomu olan 50 olgu alındı, 41 olgu çalışmayı tamamladı. Geçirilmiş veya mevcut serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalığı, safra kesesi hastalığı, kontrolsüz DM, anormal karaciğer fonksiyon test sonuçları, tromboembolik hastalığı, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı olanlar, daha önce hormon replasman tedavisi kullanma öyküsü, devamlı ilaç kullanımı öyküsü, anormal pap smear sonucu ve bilinen veya şüpheli östrojen bağımlı tümörü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Olgulara onam formu imzalatıldı, Helsinki Anlaşmasında belirlenen insan deneylerine ait ilkelere uyuldu.

Bütün olguların yaş, menopoza giriş yaşı, menopoza süresi, sigara alışkanlığı, ilaç kullanımı, spor ve egzersiz öyküsü alınıp fizik muayene, jinekolojik muayene, boy-kilo ölçümü yapıp takiplerine başlandı; muayene ve ölçümler 3 ay sonunda tekrarlandı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlıklarının santimetre cinsinden boylarının karesine bölünmesiyle elde edildi.

Çalışmaya katılan olgular rastlantısal olarak kapalı zarf usulü ile 2 gruba ayrıldı: Grup I'deki olgulara (n=21) 1mg E₂ -0.5 mg NETA/ gün (Activelle, Novo Nordisk, Türkiye); Grup II'deki olgulara (n=20) 1mg 17β E₂-2 mg Drospirenon (Angeliq, Bayer, Türkiye) verildi. Olgular 3 ay sonra kontrole çağrıldı.

Her olgudan saat 08.30-09.30 arasında gecelik 8 saatlik açlık sonrası serum biyokimyası ve hormonal

tetikler için kan alındı. Tüm olguların açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, total kolesterol, LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid, TSH, serbest triiyodotronin (fT₃), fT₄, total testosteron, dehidroepiandesteron sülfat (DHEAS), fibrinojen, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) değerleri başlangıçta ve 3 ay sonraki kontrolde tekrar bakıldı. İnsülin sensitivitesini belirlemek için Homeostasis Model Assessment (HOMA) formülü kullanıldı. HOMA formülü hiperinsülinemik öglisemik glikoz klemp tekniği ile güçlü korelasyon gösteren, ucuz ve kolay uygulanan bir yöntemdir⁽¹²⁾. Matematiksel formülü: [açlık kan şekeri (mmol/ml) x açlık insülin (μmol/l)] /22.5 şeklindedir. HOMA hem tedavi başlangıcı hem de sonunda formülüne göre hesaplandı. Endometrijal kalınlıklar aynı hekim tarafından tedavi öncesi ve sonrası transvajinal ultrasonografi ile çift endometrijal yaprak alınarak ölçüldü.

MS-DOS veri sistemi (GPower version 2.0 Bonn Üniversitesi, Bonn, Almanya) kullanarak power analiz yapıldı. Etkinlik (effect size) 0.65, α hata 0.05'te tutularak 0.50'lik power ile iki grup toplamı için minimum 40 hasta hesaplandı. İstatistiksel analizler Graph Pad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, tedavi öncesi ve sonrası değişiklikleri belirlemede eşleştirilmiş t testi, nitel verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Tedavi sonrası değerlerden tedavi öncesi değerler çıkartılarak değişim yüzdesi hesaplandı, değerler dağılımları göz önüne alınarak Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Sonuçlar, anlamlılık p ≤ 0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 50 olgu ile başlandı, 41 olgu çalışmayı tamamladı. Grup I' den 4 olgu, grup II' den 5 olgu ilacı kendiliğinden kesip kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı.

İki grup arasında yaş, egzersiz alışkanlığı ve VKİ (Tablo I) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Olguların yaşları 46 ile 52 (ortalaması, grup I: 47.86 ± 3.21, grup II: 46.4 ± 3.42), menopoza yaşları ise 1 ile 3 yıl arasındaydı. Sigara alışkanlığı grup II'de anlamlı

olarak yüksekti (p=0.01).

Endometriyal kalınlık ölçümlerinde 2 grup arasında tedavi öncesi ve sonrası fark yoktu (Tablo I). Endometriyal kalınlıkta 3 aylık tedavi sonunda her iki grupta da grup içinde fark saptanmadı. VKI, tedavi sonunda grup içi ve gruplar arasında farklılık göstermedi (Tablo I).

Gruplar arasında lipid parametrelerinde tedavi öncesi fark yoktu (Tablo II); 3 aylık tedavi sonunda ise trigliserid (p= 0.05) ve VLDL kolesterol (p=0.008) grup II'de daha yüksekti. Grup içinde tedavi sonunda grup I'de total (p=0.03), grup II'de (p=0.02) LDL kolesterol anlamlı olarak azaldı; trigliserid ise grup

II'de arttı (p= 0.04) (Tablo II).

Tedavi öncesi AKŞ (p= 0.008), insülin (p= 0.01) ve HOMA (p= 0.005) değerleri grup I'de grup II'den daha yüksekti. Bu fark tedavi sonrası insülin (p=0.01) ve HOMA (p=0.01) değerlerinde sebat etti (Tablo III). Grup I'de insülin (p=0.009) ve HOMA (p=0.01) değerleri tedavi ile grup içinde anlamlı düzeyde azaldı.

Tiroid hormon düzeylerinde tedavi sonrası her iki grupta grup içi ve gruplar arası fark saptanmadı (Tablo III).

DHEAS tedavi ile değişmezken, total testosteron tedavi sonrası hem grup I (p=0.0001) hem de grup II'de (p=0.001) grup içinde anlamlı olarak azaldı,

Tablo I: Vücut Kitle İndeksi ve endometrium kalınlığının tedavi öncesi-sonrası grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

		Grup I (n:21)	Grup II (n:20)	p ^{pp}	%95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Vücut Kitle İndeksi	Başlangıç	28.73±4.03*	26.23±3.16	0.06	0.2	14
	3 ay sonra	28.79±3.54	27.47±3.3	0.26	-0.5	19
	p ^p	0.20	0.31			
Endometrium Kalınlığı	Başlangıç	2.73±0.79	2.83±1.26	0.77	-1.2	1.3
	3 ay sonra	3.32±2.01	3.25±1.69	0.91	-0.79	0.59
	p ^p	0.14	0.38			

Grup I: 1 mg E2/ 0.5 mg NETA alanlar

Grup II: 1 mg 17β estradiol/ drospirenon alanlar

* : Ortalama ± Standart sapma

p^p: Eşleştirilmiş t testi

p^{pp}: Bağımsız t testi

Tablo II: Kandaki lipid değerlerinin tedavi öncesi-sonrası grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

		Grup I (n:21)	Grup II (n:20)	p ^{pp}	%95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Total kolesterol (mg/dl)	Başlangıç	210.24±49.68*	218.4±33.55	0.58	-38	21
	3 ay sonra	194.71±44.05	202.6±26.97	0.54	-33.96	18.19
	p ^p	0.03	0.06			
Trigliserid (mg/dl)	Başlangıç	133±82.51	107.87±42.45	0.28	-22	72
	3 ay sonra	103.86±39.74	140.07±67.33	0.05	-72.53	-1
	p ^p	0.10	0.04			
HDL(mg/dl)	Başlangıç	58.62±12.54	63.4±12.36	0.26	-13	3.7
	3 ay sonra	57.33±14.41	61.47±15.36	0.41	-14.3	6.04
	p ^p	0.73	0.41			
VLDL (mg/dl)	Başlangıç	26.51±16.51	53.37±67.55	0.08	-57	4.1
	3 ay sonra	20.57±7.68	44.67±38.68	0.008	-41.6	-6.56
	p ^p	0.09	0.53			
LDL (mg/dl)	Başlangıç	117.98±39.56	133.21±28.99	0.21	-39	9.2
	3 ay sonra	114.93±32.3	114±27.18	0.92	-19.8	21.7
	p ^p	0.71	0.02			

Grup I: 1 mg E2/ 0.5 mg NETA alanlar

Grup II: 1 mg 17β estradiol/ drospirenon alanlar

* : Ortalama ± Standart sapma

p^p: Eşleştirilmiş t testi

p^{pp}: Bağımsız t testi

gruplar arasında ise fark yoktu (Tablo IV).

APTT tedavi ile değişmezken fibrinojen grup I'de grup içinde anlamlı düzeyde düştü (p=0.01) (Tablo IV).

Tedavi öncesi ve sonrası yüzde değişim farkları

hesaplandığında trigliserid ve APTT'de grup II'deki artışlar grup I'deki azalmaya göre anlamlı idi (p=0.05, p=0.04 sırasıyla) (Tablo V).

Grup I'de 2 (% 9.5) grup II'de 3 (% 15) olguda lekelenme tarzı vajinal kanama gelişti. Grup I'de 2 (%

Tablo III: Glisemik parametreler ve tiroid hormonlarının tedavi öncesi-sonrası grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

		Grup I (n:21)	Grup II (n:20)	p ^{pp}	%95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	Başlangıç	104.29±16.55*	90.67±9.98	0.008	3.85	2.3
	3 ay sonra	100±14.82	92.53±7.49	0.08	-1.0	15.94
	p ^{pp}	0.19	0.31			
İnsülin (µU/ml)	Başlangıç	12.95±4.25	9.28±3.89	0.01	1.84	6.4
	3 ay sonra	10.96±3.85	8.1±2.54	0.01	1.53	5.17
	p ^{pp}	0.009	0.24			
HOMA	Başlangıç	3.36±1.4	2.1±0.94	0.005	1.1	6.4
	3 ay sonra	2.73±1.14	1.85±0.63	0.01	1	3.3
	p ^{pp}	0.01	0.32			
TSH (µIU/ml)	Başlangıç	1.65±1.05	1.47±1.05	0.61	-0.5	0.8
	3 ay sonra	1.44±1.26	1.25±0.59	0.60	-0.52	0.89
	p ^{pp}	0.12	0.37			
Ft3 (pmol/l)	Başlangıç	5.24±0.6	5.4±0.66	0.45	-0.96	0.19
	3 ay sonra	5.17±0.82	5.56±0.88	0.18	-0.95	0.19
	p ^{pp}	0.73	0.53			
Ft4 (pmol/l)	Başlangıç	15.6±1.37	16.82±1.36	0.01	-1.9	-1.1
	3 ay sonra	16.1±1.52	16.41±1.42	0.53	-1.3	0.9
	p ^{pp}	0.20	0.38			

Grup I: 1 mg E2/ 0.5 mg NETA alanlar

Grup II: 1 mg 17β estradiol/ drospirenon alanlar

* : Ortalama ± Standart sapma

p^{pp}: Eşleştirilmiş t testi

p^{ppp}: Bağımsız t testi

Tablo IV: Androjenler ve koagülasyon değerlerinin tedavi öncesi-sonrası grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

		Grup I (n:21)	Grup II (n:20)	p ^{pp}	%95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Total testosteron (pg/ml)	Başlangıç	0.9±0.59*	1.33±0.86	0.08	-0.48	0.24
	3 ay sonra	0.53±0.4	0.65±0.67	0.50	0.65	0.67
	p ^{pp}	0.0001	0.001			
DHEAS** (mg/dl)	Başlangıç	119.09±35.23	100.66±37.99	0.14	-13	36
	3 ay sonra	107.13±37.7	95.19±34.5	0.33	-13	37.1
	p ^{pp}	0.10	0.14			
Fibrinojen (mg/dl)	Başlangıç	360.12±100.73	331.43±74.37	0.35	-33	91
	3 ay sonra	327.91±69.84	323.41±66.64	0.84	-42	51.59
	p ^{pp}	0.01	0.43			
APTT*** (saniye)	Başlangıç	30.56±2.79	28.07±3.08	0.01	1.48	4.48
	3 ay sonra	29.71±2.7	29.06±2.83	0.48	-1.23	-2.54
	p ^{pp}	0.14	0.3			

Grup I: 1 mg E2/ 0.5 mg NETA alanlar

Grup II: 1 mg 17β estradiol/ drospirenon alanlar

* : Ortalama ± Standart sapma

p^{pp}: Eşleştirilmiş t testi

p^{ppp}: Bağımsız t testi

9.5) olguda mastalji oluşması dışında olgularda yan etkiye rastlanmadı. Ayrıca, yan etkiler nedeni ile bu kadınların hiçbiri üç aylık süre sonunda ilacını kesmemiştir.

Tablo V: Tedavi öncesi-sonrası değişim farkına göre bulguların karşılaştırılması.

% Değişim Farkı	Grup I (n:21)	Grup II (n:20)	p ^φ
Endometrial kalınlık	-21.3±58.47*	-26.12±76.64	AD**
Vücut Kitle İndeksi	0.16±7.06	4.31 ±6.98	AD
AKŞ	-5.4±15.67	2.01±7.6	AD
İnsülin	-24.9±39.93	-18.11±49.93	AD
HOMA	-32.86±50.36	-17.05±53.83	AD
Total kolesterol	-8.98±16.66	-8.52±15.07	AD
Trigliserid	-32.61±73.97	13.13±32.38	0.05
HDL	-8.55±42.31	-5.01±13.92	AD
VLDL	-32.51±73.45	-15.03±100.62	AD
LDL	-6.92±34.66	-21.77±34.99	AD
TSH	-50.15±97.18	-44.97±108.04	AD
ft ₃	-3.83±19.43	1.02±16.36	AD
ft ₄	2.32±11.8	-3.14±11.83	AD
Total testosteron	-106.83±117.78	-253.49±385.4	AD
DHEAS	-26.28±88.78	-5.8±15.12	AD
Fibrinojen	-9.2±14.88	-2.87±11.49	AD
APTT	-3.23±9.12	2.86±11.92	0.04

Grup I: 1 mg E2/ 0.5 mg NETA alanlar

Grup II: 1 mg 17β estradiol/ drospirenon alanlar

* : Ortalama ± Standart sapma

**AD: Anlamli Değil

pφ: Mann-Whitney-U testi

TARTIŞMA

Bu prospektif çalışmada, düşük dozlu NETA ve drospirenon içeren HT rejimlerinin karbonhidrat ve lipid metabolizmalarına etkileri ile tiroid ve androjen hormon düzeylerine etkileri karşılaştırıldı. NETA kombinasyonu açlık insülin, HOMA, total kolesterol, total testosteron ve fibrinojen düzeylerini anlamlı azaltırken, drospirenon kombinasyonu LDL kolesterol ve total testosteron düzeylerini anlamlı azalttı. Drospirenon ayrıca trigliseridleri anlamlı arttırdı. İki ilaç kıyaslandığında drospirenonun trigliserid ve APTT'yi arttırması NETA'ya göre anlamlı bulundu.

Lipid metabolizmasına NETA'nın etkisinin total ve LDL kolesterolde azalma; HDL kolesterolde hafif düşme olduğu, trigliseridi ise değiştirmedigi bildirilmiştir^(13,14). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak NETA ile total kolesterolde anlamlı azalma, HDL, LDL, VLDL ve trigliseritte hafif düşme bulundu.

Drospirenonun antiandrojenik etkileri nedeni ile total kolesterol, LDL, VLDL'yi azalttığı^(15,16); HDL'yi arttırdığı⁽¹⁶⁾ ya da etkilemediği^(15,17) bildirilmiştir. Çalışmada drospirenonun total kolesterolü hafif azalttığı, LDL'yi ise anlamlı azalttığı saptandı, sonuçlar literatür ile uyumlu idi. Drospirenonun trigliseridi değiştirmedigi⁽¹⁵⁾, hafif arttırdığı⁽¹⁶⁾ ve yüksek dozlarda arttırdığını⁽¹⁸⁻²⁰⁾ bildiren yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada drospirenon grubunda trigliserid düzeyinde tedavi sonrası anlamlı yükselme saptandı. Tedavi sonrası her iki ilaç kıyaslandığında drospirenon grubundaki trigliserid artışının NETA grubundaki düşüşe göre anlamlı olduğu bulundu.

NETA içeren HT'nin AKŞ ve insülin sensitivitesi üzerine etkileri literatürde tartışmalıdır, değiştirmedigi veya kötüleştirdiğini bildiren yayınlar mevcuttur^(21,22). Dansuk ve ark. ise 2 mg E₂ + 1 mg NETA'nın postmenopozdaki kadınlarda 3 aylık tedavi sonunda insülin sensitivitesini düzelttiğini bildirmişlerdir⁽⁶⁾. Bu çalışmada ise NETA grubunda tedavi sonrası açlık kan şekeri hafif düşerken, insülin ve HOMA değerindeki düşmeler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İnsülinin endotel hücre büyümesini arttırdığı ve LDL reseptör aktivitesini düzenlediği, bu nedenle açlık insülin düzeyindeki azalmanın kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu bir faktör olduğu bildirilmiştir⁽²³⁾. Drospirenonun etkileri kan şekeri ve glikoz toleransı artışı olarak bildirilirken^(18,19), karbonhidrat metabolizmasına etkisiz olduğunu sunanlar da vardır^(11,23). Çalışmanın drospirenon grubunda da literatürle uyumlu olarak AKŞ hafif artmış, insülin ve HOMA değeri hafif azalmış ancak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada her iki grup kıyaslandığında NETA grubunda tedavi sonrası insülin ve HOMA değerinin azalması drospirenon grubuna göre anlamlıydı.

Hiperandrojenizm kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerindedir⁽⁴⁾. NETA'nın androjenlere etkisiz olduğunu bildiren yayınların yanı sıra androjenleri azalttığını bildirenlerde vardır^(9,24). Androjenlere bakıldığında DHEAS her iki grupta hafif azalırken, total testosteron her iki grupta da anlamlı olarak düşmüştür, gruplar arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Menopoz döneminde fibrinojen yaşla artar, HT alanlarda belirgin azalır⁽²⁵⁾. Fibrinojen myokard enfarktüsü ve felç için bağımsız risk faktörlerinden biridir⁽²⁵⁾. Çalışmada her iki grupta da fibrinojen azalırken, bu azalma NETA grubunda istatistiksel

olarak anlamlıydı. Literatürde NETA'nın fibrinojeni azalttığı⁽⁸⁾ ya da değiştirmedeği⁽²⁶⁾; drospirenonun ise etkilemediği^(11,16) veya arttırdığı⁽²⁷⁾ bildirilmiştir. Kluff ve ark. drospirenon ile APTT'nin azaldığını saptamışlar ve hemostatik parametrelerdeki değişikliklerin kombine preparatlardaki gestagenden ziyade östrojen dozuna bağlı olduğunu ifade etmişlerdir⁽²⁷⁾.

HT TBG, total T₃, total T₄ düzeyini artırırken TSH, free T₃ ve free T₄ düzeylerini etkilememektedir⁽²⁸⁾. Bu nedenle HT alan kadınlarda tiroid aksının durumunu saptamak için TSH, free T₃ ve free T₄ bakılması önerilmektedir⁽²⁸⁾. Bu çalışmada da NETA ve drospirenonun TSH, free T₃ ve free T₄ düzeylerini değiştirmedeği saptandı.

Literatürden farklı çıkan sonuçlardan ilki drospirenon grubundaki trigliserid artışıdır. Randomizasyon sonrası drospirenon grubunda sigara içme oranının anlamlı yüksek olduğu saptandı, bu yüksek sigara içme oranı da trigliserid artışına sebep olmuş olabilir. Çünkü nikotin sempatik sinir sistemi stimülasyonu ve katekolaminlerin artışı ile lipolize ve dolayısıyla total kolesterol ve trigliserid artışına sebep olmaktadır⁽²⁹⁾. Ayrıca sigara oral yolla alınan östrojenin biyoyararlanımını etkileyerek östrojenin lipid profiline olumlu etkilerini değiştirmektedir⁽¹⁸⁾. İkinci farklılık ise drospirenonun antiandrojenik etkili olmasına rağmen androjenlerde istatistiksel olarak anlamlı düşmeye sebep olmamasıdır. Çalışma grubunun sayıca azlığı buna neden olmuş olabilir.

Kesintisiz kombine düşük dozlu HT rejimleri siklik tedavi ile oluşan aylık kanamaları istemeyen menopozdaki kadınlar için iyi bir tercihtir. Bu preparatlarla tedavinin ilk aylarında daha sık olmak üzere vajinal kanamalar görülebilir ancak bu kanamalar zamanla azalma eğilimindedir^(30,31). İlk 3 ayda görülen bu kanamalar endometriyal uyumu yansıtabilir⁽³⁰⁾. NETA kullanan olgu grubumuzda lekelenme tarzı vajinal kanama % 9,5; drospirenon grubunda ise % 15 görülürken bu fark anlamlı bulunmamıştır. Endometrium kalınlığı her iki grupta anlamlı olmayan hafif bir artış göstermiştir.

Çalışmamızın limitasyonları olgu sayısı azlığı, tedavi süresi kısalığı ve kontrol grubunun olmamasıdır. Bunların nedeni sınırlı sayıda bir olgu grubuna hizmet verilmesi ve olguların menopozda ilaç kullanımına sıcak bakmamasıdır. Ayrıca hastanemizde kırsal bölgeden göç etmiş ve sosyoekonomik düzeyi düşük hasta popülasyonu fazla olduğundan hem olgu takibi

ve tedaviye uyumun zorluğu hem de özellikle ilaç kullanımının uzun süreli tedavide yüksek oranda terk edilmesi eğilimi nedeniyle çalışma süresini 3 ayla sınırlı tutmak zorunda kaldık.

Sonuç olarak, NETA'nın karbonhidrat ve lipid metabolizmasına olumlu etkileri yanında hemostatik parametreler ve androjenlere de olumlu etkileri mevcuttur. Drospirenon trigliserid artışı dışında lipid metabolizmasına ve androjenlere olumlu etki gösterirken karbonhidrat metabolizmasını etkilememektedir. Özellikle insülin direnci ve diyabet riski olan olgularda vazomotor semptomları azaltmak için NETA içeren düşük dozlu HT daha uygun bir seçenek olabilir. Ancak kesin yargıya varmak için geniş katımlı ve uzun izlem süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321- 33.
2. Baerug U, Winge T, Nordland G, et al. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric* 1998; 1: 219- 28.
3. Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. 17 β -Estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996; 23: 31- 9.
4. Sitruk-Ware R. Progestins in the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 185- 93.
5. Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. Low doses of 17 β -estradiol and norethisterone acetate as a continuous combined replacement therapy in postmenopausal women: lipid metabolic effects. *Menopause* 1996; 3: 90- 6.
6. Dansuk R, Unal O, Karsıdag YK, Turan C. Evaluation of the effects of various gestagens on insulin sensitivity, using homeostatic model assessment, in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(1): 1- 5.
7. J.Hsu SH, Cheng WC, Jang MW, Tsai KS. Effects of long term use of raloksifene, a selective estrogen receptor modulator, on thyroid function test profiles. *Clin Chem* 2001; 47(10): 1865- 7.
8. Borgfeldt C, Li C, Samsioe G. Low dose oral combination of 17beta-estradiol and norethisterone acetate in postmenopausal women decreases factor VII, fibrinogen, antithrombin and plasminogen activator inhibitor-1. *Climacteric* 2004; 7(1): 78-

- 85.
9. Christodoulakos G, Lambrinouadaki I, Panoulis C, Sioulas V, Rizos D, Caramalis G, Botsis D, Creasas G. Serum androgen levels and insulin resistance in postmenopausal women: association with hormone therapy, tibolone and raloxifene. *Maturitas* 2005; 50(4): 321- 30.
 10. Christiansen C. Effects of drospirenone/ estrogen combinations on bone metabolism. *Climacteric* 2005; 8: 35- 41.
 11. Casanova G, Radavelli S, Lhullier F, Spritzer PM. Effects of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose oral estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial dysfunction in early postmenopause. *Fertil Steril* 2009; 92(2): 605- 12. *Equib* 2008 Aug 15.
 12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412- 19.
 13. Loh FH, Chen LH, Yu SL, Jorgensen LN. The efficacy of two dosages of a continuous combined hormone replacement regimen. *Maturitas* 2002; 26: 41(2): 123- 31.
 14. Sporrang T, Hellgren M, Samsioe G, Mattsson LA. Metabolic effects of continuous estradiol-progestin therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1989; 73: 754- 8.
 15. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 β -estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric.* 2004; 7(1): 103- 11.
 16. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P, Kempson RL. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12(6): 716- 27.
 17. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric.* 2005; 8 Suppl 3: 4- 12.
 18. Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Intern Med* 2005; 258(6): 544- 53.
 19. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(6): 1816- 21.
 20. Gaspard U, Endrikat J, Desager JP, Buicu C, Gerlinger C, Heithecker R. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception* 2004; 69(4): 271- 8.
 21. Sitruk-Ware R. Progestins and cardiovascular risk markers. *Steroids* 2000; 65(10- 11): 651- 8.
 22. Walker RJ, Lewis-Barned N, Sutherland WHF, Goulding A, Edwards EA, DE Jong SA, Gold E, Walker HL. The effects of sequential combined oral 17 β estradiol norethisterone acetate on insulin sensitivity and body composition in healthy postmenopausal women: a randomised single blind placebo controlled study. *Menopause* 2001; 8: 27- 32.
 23. Spencer CP, Goldsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of oral and transdermal 17 β estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion and elimination in postmenopausal women. *Metabolism* 2000; 49: 742- 7.
 24. Sitruk-Ware R. Progestins in the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69(1- 6): 185- 93.
 25. Yilmazer M, Fenkci V, Fenkci S, Sonmezer M, Aktepe O, Altindis M, Kurtay G. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2003; 10: 46(4): 245- 53.
 26. Hofling M, Carlstrom K, Svane G, Azavedo E, Kloosterboer H, Von Schoultz B. Different effects of tibolone and continuous combined estrogen plus progestogen hormone therapy on sex hormone binding globulin and free testosterone level an association with mammographic density. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(2): 110- 5.
 27. Kluff C, Endrikat J, Mulder SM, Gerlinger C, Heithecker R. A prospective study on the effects on hemostasis of two oral contraceptives containing drospirenone in combination with either 30 or 20 μ g ethinyl estradiol and a reference containing desogestrel and 30 μ g ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73(4): 336- 43.
 28. Benencia H, Ropelato MG, Rosales M, Mesch V, Siseles N, Boero L, Fogel M, Donato AM, Petroff N, Dourisboure R. Thyroid profile modifications during oral hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1998 Jun; 12(3): 179- 84.
 29. Wu DW, Pai L, Sung PK, Hsu LL, Sun CA. Joint effects of alcohol consumption and cigarette smoking on atherogenic lipid and lipoprotein profiles: Results from a study of Chinese male population in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 629- 35.
 30. Hillard TC, Siddle NC, Whitehead MI, Fraser DI, Pryse-Davies J. Continuous combined conjugated equine estrogen-progestogen therapy: effects of medroxyprogesterone acetate and norethindrone acetate on bleeding patterns and endometrial histologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(1): 1-

7. blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric* 2004; 7(2): 189-96.
31. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-