

CERRAHİ MENOPOZLU OLGULARDA 0,625 MG. ORAL ÖSTROJEN İLE HAFTALIK 3,9 MG. TRANSDERMAL ÖSTROJENİN LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Hikmet HASSA, H.Mete TANIR, Başar TEKİN, Tufan ÖGE, Salih KAHRAMAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Eskişehir

ÖZET

Amaç: Bu prospektif kohort çalışma, cerrahi menopozlu kadınlarda oral 0,625 mg. CEE ile haftalık 3,9 mg. TTS'nin lipit profili üzerine olan etkilerini araştırmak üzere planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Yüzyirmiyedi cerrahi menopozlu hastadan 83 (%63,5) olgu 0,625 mg. CEE (grup I), 44 (%34,7) olgu ise 3,9 mg. transdermal TTS kullandı. Olguların yaş, vücut kitle indeksi (BMI), sistolik ve diyastolik tansiyonları kaydedildi. Total kolesterol, LDL, HDL ve trigiserit (TG) düzeyleri çalışmadan önce ve 6 ay sonra değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaş, BMI, sistolik ve diyastolik kan basınçları her iki grupta da benzerdi. Tedavi öncesi total kolesterol (227±5.9 mgdl) ve TG düzeyleri (119±11.9mg/dl) grup II'de daha yüksek düzeyde saptandı. Tedavi öncesi ve 6 ay sonrası lipit düzeyleri karşılaştırıldığında grup I'de HDL düzeyleri istatistiksel anlamlı (p=0,01) olarak artarken, grup II'de HDL artışı (p=0,08) ve TG azalışı (p=0,002) izlenmiştir. İki grup arasında lipit profili değişikliğinin yüzdesi karşılaştırıldığında sadece trigliserid değişiklikleri yüzdesi istatistiksel olarak farklıydı (p=0,03).

Sonuç: Lipit profili olan etkisi değerlendirildiğinde transdermal hormon tedavisi oral tedaviye göre daha üstün tespit edilmiştir. Bu yüzden cerrahi menopozlu olguların takibinde hormon tedavisinin bireyselleştirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: cerrahi menopoz, östrojen, lipit profili

SUMMARY

Lipid Profile changes among two groups of Surgically Menopausal women, using daily 0.625 mg oral CEE and weekly 3.9 mg TTS estrogen patch

Objectives: This prospective cohort study was an attempt to evaluate the lipid profile changes among two groups of surgically menopausal women, using daily 0.625 mg oral CEE and weekly 3.9 mg TTS estrogen patch.

Materials and Methods: Of 127 women associated with surgical menopause, 83 (63.5%) cases received CEE (group I) and 44 (34.7%) women administered weekly 3.9 mg. TTS estrogen patch (group II). Age, body mass index (BMI), baseline systolic and diastolic blood pressures of all cases were recorded. Total cholesterol (TC), LDL, HDL and triglycerides (TG) levels were determined before and 6 months after treatment.

Results: Mean age, BMI, initial systolic and diastolic blood pressures were similar among both groups. TC (227±5.9 mg/dl) and TG levels (119±11.9 mg/dl) were higher in group II, prior to hormone therapy. When lipid levels were compared before and 6-months after treatment in each group, HDL levels was significantly increased in group I (p=0.01), whilst among group II, plasma HDL (p=0.08) level was increased and TG (p=0.002) level was decreased. Based on delta (Δ) values of each lipid parameter changes, only TG level decrease remained statistically significant in group II (p=0.03).

Conclusion: Transdermal hormone therapy seems to be superior to the oral forms in improving the lipid profiles. Hence individualization of hormone therapy is essential in monitoring those women with surgical menopause.

Key words: estrogen, lipid profile, surgical menopause

Yazışma Adresi: Tufan Öge, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı,
Meşelik kampüsü, 26480, Eskişehir
Tel: 0222 2398412
Faks: 0 222 2398412
e-mail:tufanoge@yahoo.com
Geliş tarihi: 31.10.2006, kabul tarihi: 15.12.2006

GİRİŞ

Menopozda geçen yaşam süresinin artması nedeniyle bu döneme ait birçok çalışma yapılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar lipitlerdeki değişiklikler ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁾. Premenopozal dönemdeki bayanlarda aynı yaştaki erkeklere göre kardiyovasküler hastalık riski daha azdır⁽²⁾. Bayanlarda kardiyovasküler sistem hastalıkları insidansı menopozla birlikte hızlı bir şekilde artar ve erkek popülasyonu ile aynı orana ulaşır⁽¹⁾.

Artmış açlık serum trigliserid (TG) seviyeleri olan bayanlarda normal olanlara göre koroner kalp hastalığı riski artar. Bu ilişki LDL-kolesterolle birliktelikten daha güçlüdür fakat HDL-kolesterolle ters orantılıdır⁽³⁾. HDL-kolesterolu artıran ilaçlar kardiyovasküler hastalık riskini azaltır ve anti-aterojenik tedavi sağlarlar. Östrojenlerin HDL-kolesterol ve TG'leri arttırdığı, LDL-kolesterol ve total-kolesterolu azalttığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir⁽²⁾.

Bu çalışmamızda cerrahi menopozlu olgularda 0,625 mg oral konjuge östrojen (CEE) ile 3,9 mg transdermal östrodiol kullanılmasıyla, hastalardaki lipit seviyeleri üzerindeki etkileri ve bu etkilerin karşılaştırılması planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz Kliniği'ne 2001-2005 tarihleri arasında başvurup hormon tedavisi alan 127 cerrahi menopozlu hasta dahil edildi. Üniversite Etik Kurul onayı alınarak Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen ilkelere uyulup hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Tedaviden önce ve tedaviden 6 ay sonra hastalar lipit profilleri ile değerlendirilip karşılaştırıldı. Bu hastalar 2 gruba ayrıldı. Hastaların 83'üne 0,625 mg oral CEE tedavisi (grup 1); 44'üne transdermal 3,9 mg östrodiol tedavisi (grup 2) verildi. Değerlendirmeye alınan hastaların FSH>40 IU/l ve vazomotor semptomları mevcuttu. Tüm hastalara fizik muayene ve pelvik muayene yapıldı. Hastaların herbirinde mamografi, transvaginal USG, tam kan sayımı, açlık serum glukoz, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (AST,ALT) bakıldı. Hormon tedavisi başında ve tedaviden 6 ay sonra lipit profilleri (Total kolesterol, TG, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol) değerlendirildi. Hastaların hiçbirinde hormon tedavisi öncesinde ve kullanım esnasında lipit düşürücü ilaç ve diet hikayesi mevcut değildi. Metabolik ve endokrin hastalıklara sahip hastalar, kontrol altında olmayan

hipertansiyon, kardiyovasküler ve aktif hepatik hastalığı olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi. Kan örnekleri, plazma lipit seviyeleri 12 saatlik açlık sonrasında değerlendirildi.

Bilgi analizleri için SPSS 12.0 versiyonu kullanıldı. $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması için eşleştirilmiş t testi, iki ilacın lipit profiline etkilerini karşılaştırmak için ise Mann Whitney testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Bu çalışmada toplam 127 hasta değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri her iki grupta da istatistiksel olarak birbiriyle benzerdi ($p > 0,05$). Her iki grupta bakılan bazal lipit değerlerinden total kolesterol ($p = 0,03$) ve trigliserit düzeyleri ($p = 0,01$) grup 2'de anlamlı derecede yüksek tespit edildi (Tablo II). Lipit profil değişimlerinden; 0,625 mg CEE alan grupta HDL kolesterol artışı ($p = 0,01$), 3,9 mg transdermal östrodiol alan grupta ise TG azalışı ($p = 0,002$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Bu iki grup arasında lipit profili değişikliğinin yüzdesi karşılaştırıldığında sadece trigliserid değişiklikleri yüzdesi istatistiksel olarak farklıydı ($p = 0,03$) (Tablo III). Total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol oranı değişiklikleri iki grupta da benzer olarak saptandı ($p > 0,05$).

Tablo I: Tedavi gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	0,625 mg CEE ^b	3,9 mg Transdermal östrodiol
	Ortalama±Standart Hata	Ortalama±Standart Hata
Yaş (yıl)	48,78±0,45	50,52±0,98
Gravida (n)	4,42±0,24	4,63±0,39
Parite (n)	2,90±0,14	2,70±0,17
Abortus (n)	1,62±0,17	1,95±0,28
Yaşayan çocuk (n)	2,50±0,10	2,47±0,15
BMI ^a (kg/m ²)	28,31±0,47	29,09±0,75
Sistolik kan basıncı (mmHg)	126,81±2,46	132,82±3,11
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80,63±1,39	82,05 ±1,71

a Vücut kitle indeksi (kg/m²), b Konjuge östrojen

Tablo II: Tedavi edilen hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki kan lipit değerleri

Değişkenler		0,625 mg CEE	3,9 mg Transdermal östrodiol
		Ortalama±Standart Hata	Ortalama±Standart Hata
Total Kolesterol (mg/dl)	Ö ^a	211,50±4,49	233,05±6,62
	S ^b	214,30±3,82	222,02±5,74
LDL (mg/dl)	Ö	127,79±3,95	143,27±7,81
	S	127,20±3,27	136,26±6,06
HDL (mg/dl)	Ö	52,84±2,45	47,84±1,91
	S	58,65±2,11	52,15±1,83
TG (mg/dl)	Ö	157,34±12,09	198,08±13,20
	S	144,63±8,38	154,37±11,08

a Tedavi öncesi, b Tedaviden 6 ay sonrası

Tablo III: Tedavi edilen hasta gruplarının tedaviden 6 ay sonraki kan lipid değerleri değişiklikleri

Değişkenler	Çalışma grupları	Fark±Standart Hata	t	p
•a Total Kolesterol	0,625 mg CEE 3,9 mg Transdermal östrodiol	2,62±2,09 -2,60±3,30	1,396 1,338	0,167 0,186
•LDLb	0,625 mg CEE 3,9 mg Transdermal östrodiol	3,23±3,66 2,62±6,35	0,088 0,083	0,930 0,934
•HDLc	0,625 mg CEE 3,9 mg Transdermal östrodiol	17,25±5,42 13,78±5,35	0,443 0,456	0,659 0,650
•TGd	0,625 mg CEE 3,9 mg Transdermal östrodiol	6,52±7,11 -14,46±6,27	2,153 2,212	0,034* 0,030*

a Delta (Δ) değerleri: (tedavi sonrası değer - tedavi öncesi değer) / tedavi öncesi değer x 100

b Düşük dansiteli lipoprotein, c Yüksek dansiteli lipoprotein, d Trigliserid

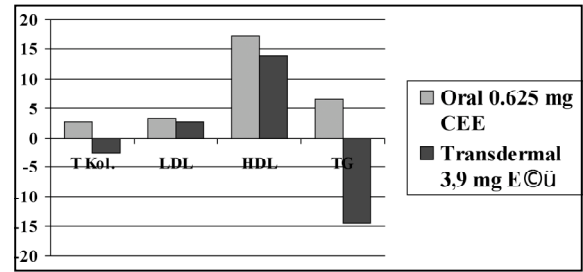
* p<0,05

YORUM

Bilindiği gibi menopozla birlikte aterosklerotik lipid profiline doğru kayma mevcuttur. Çoğu epidemiyolojik çalışmalarda koroner kalp hastalığı ile serum lipoproteinleri, apolipoproteinleri, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Total kolesterol, TG seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır⁽⁴⁾. Menopoz tedavisinde farklı HT rejimleri lipidler ve lipoproteinler üzerine farklı etkiler yapabilir. İdeal HT rejimi LDL kolesterol ve TG'yi azaltıp, HDL kolesterolü artırarak kardiyovasküler hastalıklara protektif etkili olmalıdır⁽²⁾.

Çalışmamızda oral 0,625 mg CEE ve transdermal 3,9 mg östrodiol verilen hastalarda Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, TG seviyeleri tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonrasında bakıldı. Godsland'ın meta-analizinde oral östrojenin tek başına rejimleri TG ve HDL kolesterolü arttırdığı, total kolesterol ve LDL kolesterolü azalttığı; transdermal 17-β östrodiolun ise TG'yi azalttığı gösterilmiştir⁽⁵⁾. Çalışmamızda da oral 0,625 mg CEE verilenlerde total kolesterol hafif artarken, transdermal tedavi verilenlerde azaldı. LDL kolesterol seviyesi ise her iki yolla da tedavi verilenlerde azaldı (Tablo II). Notelovitz ve ark. yaptığı çalışmada ooforektomize olan kadınlarda kontrol grubuna göre HDL kolesterol düzeyleri %27 daha düşük bulunmuştur⁽⁶⁾. Hormon tedavilerinden transdermal yolla verilen östrojen tedavisinin serum HDL kolesterol ve LDL kolesterol üzerine yararlı etkileri oral östrojenlerden daha az potent olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾. Çalışmamızda da her iki tedavi grubundaki hastalarda HDL kolesterol artmıştır (Tablo II). Ancak bu artış oral tedavi alan

grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01). TG metabolizması aterosklerozla birliktedir. Koroner arter hastalığı sıklığının azaltılmasında TG seviyelerinin azaltılması esastır. Değişik çalışmalarda oral östrojenlerin TG'yi arttırması önemli olabilir ve kardiyovasküler hastalıklar açısından olumsuz bir faktördür şeklinde yorumlanmıştır⁽⁸⁾. TG düzeyi yüksek olan hastalarda hormon tedavisinin transdermal şekli avantajlı gözükür çünkü karaciğerden ilk geçiş etkisi önlenir ve çeşitli istenmeyen hepatik proteinlerin ve TG sentezi azalır⁽⁹⁾. Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da TG seviyeleri azaldı. Ancak bu azalma beklendiği gibi transdermal tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,002) (Şekil 1).



Şekil 1: Çalışma gruplarında tedaviden 6 ay sonraki lipid profilindeki ortalama yüzde değişiklikler T. Kol.: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid * p<0,05

Sonuç olarak, çalışmamızda transdermal hormon tedavisi lipid profiline etki yönünden oral formlara göre daha üstün gözükmeyle beraber hormon tedavisi planlanırken olgunun lipid düzeyleri göz önünde bulundurulmalı ve tedavi bireyselleştirilerek verilmelidir. Ayrıca tedavi verilen hastaların kliniği yanısıra, laboratuvarının özellikle lipid profillerinin yakın takip ve değerlendirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kessler C.M, Szymanski L.M, Shamsipour Z, Muesing R.A, Miller V.T. and Larosa J.C. Estrogen replacement therapy and coagulation: Relationship to lipid and lipoprotein changes Obstet Gynecol 1997; 89:326-331
2. Wild RA. Estrogens: effects on the cardiovascular tree. Obstet Gynecol 1996; 87: 27-35
3. Bass KM, Newschaffer CJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as a predictor of cardiovascular death in women. Arch Intern Med 1993;153: 2209-2216
4. P.S. Roheim and B.F. Asztalos, Clinical significans of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis, Clin Chem 1995;

- 41:147-152
5. I.F. Godsland , Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipit, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001; 75: 898-915
 6. Notelovitz M, Gudat JC, Ware MD, Dougherty MC. Lipits and lipoproteins in women after oophorectomy and the response to oestrogen therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:171-177
 7. Lobo RA, Speroff L. International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. *Fertil Steril* 1994; 62:176-179
 8. D.L. Sprecher . Triglycerides as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:49-56
 9. Mattsson LA, Samsioe G, von Schoultz B, Uvebrant M, Wiklund I. Transdermally administered oestradiol combined with oral medroxyprogesterone acetate: The effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100: 450-453.