

T. C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI
VE
DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez yöneticisi :
Yard. Doç. Dr. Serbülent ORHANER

**POSTMENAPOZAL HASTALARDA ORAL VE TRANSDERMAL ESTROJEN
REPLASMAN TEDAVİSİNİN KAN LİPİD VE LİPOPROTEİN PROFİLİ
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Aydın KAYA
(Uzmanlık tezi)

EDİRNE - 1994

TEŞEKKÜR

Asistanlık süresi boyunca yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Turgut YARDIM' a, tez yöneticim Yard. Doç. Dr. Serbülent ORHANER' e, Yard. Doç. Dr. Füsun VAROL' a, Yard. Doç. Dr. Güren DELLALOĞLU' na, Uzm. Dr. Ali YÜCE' ye, asistan arkadaşlarıma ve eğitimimize katkıları olan tüm öğretim üyelerine çok teşekkür ederim.

Ayrıca yardımlarından dolayı servis hemşirelerimize, sekreterlerimize ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Aydın KAYA

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. Giriş	1
2. Genel bilgiler.....	2
3. Materyal metod.....	32
4. Bulgular.....	33
5. Tartışma.....	38
6. Sonuç.....	42
7. Özet.....	43
8. Kaynaklar.....	44

GİRİŞ

Menapoz spontan menstruasyonların durması anlamına gelir ve kadında overlerdeki foliküllerin tamamen tükenmesi veya gonadotropinlere cevap vermemesi sonucu oluşur. Bu foliküller (Granüloza ve theca hücreleri) kadının reproduktif çağında endojen östrojenin büyük kısmını üretmektedirler (1,2,3). Menapoz döneminde östrojen seviyeleri düşer, androjenlerin periferik dönüşümü ile oluşan estron (E₁) ön plana geçer. Halbuki reproduktif çağda östrojenin büyük miktarı estradiol (E₂) dir. Bu dönemde foliküllerin sayılarının azalmasına bağlı olarak önce ovulatuvar fonksiyonlar aksar. Anovulatuvar sikluslar ve oligomenore gelişir. Bu foliküllerin tamamen tükenmesi sonucu amenoreye girilir. Östrojen seviyelerindeki düşüşler ve gonadotropin seviyelerindeki artışlar sonucu olarak menopoz semptomları gelişir (2, 3, 4).

Menopozda hormon profilindeki bu değişikliklere bağlı olarak en önemli değişiklikler kardiovasküler sistemde ve kemik metabolizmasında (osteoporoz) olur. Kadın ve erkek arasında reproduktif dönemdeki kardiovasküler hastalık risklerindeki farklılık, menopoz döneminde östrojenin azalmasına bağlı olarak gelişen lipid profili değişiklikleri nedeniyle gittikçe ortadan kalkar ve denk hale gelir. Ortalama menopoz yaşının 50 olduğu kabul edilirse, kadın ömrünün önemli bir kısmının, östrojen eksikliğine bağlı önemli risklere maruz kalarak geçeceği açıktır. Son 10 yıldır yapılan çalışmalarda, dışarıdan östrojen verilerek bu risklerin minimale indirilebileceği ve postmenapozal kadınların hayatlarının geri kalan kısmını rahat bir şekilde sürdürebilecekleri gösterilmiştir. Bugün artık eksojen östrojen verilmesinin faydaları tartışılmamaktadır. Güncellik kazanan konu, optimum faydayı sağlayacak en kolay kullanım yolunun ne olduğudur (2, 3, 5, 6).

GENEL BİLGİLER

Menopozal semptomların östrojen azlığına bağlı olduğu 1930 lu yıllarda beri bilinmektedir. Menopozal semptomların östrojenle tedavi edilebileceği düşüncesi ilk defa 1932 yılında Giest ve Spielman tarafından ileri sürülmüştür. 1935 te Mazer, vazomotor semptomların östrojenle düzelebileceğini ileri sürmüştür (2,4). 1940 yılında Albright, postmenopozal osteoporozun estradiol benzoat ile tedavi edilebileceğini savunmuştur (7).

Sonraki yıllarda Davies, atrofik vajinitin östrojenle düzelebileceğini, Albright ve arkadaşları, östrojen kullanımının postmenopozal osteoporozda faydalı olabileceğini gösterdiler. Östrojenin bu faydalarına karşın, başlangıçta bazı kadın doğum hekimleri östrojen kullanmaktan çekindiler. 1940 yılında Emil Novak ve 1966 yılında Robert A. Wilson'ın menopozun tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu ve bu amaçla östrojen kullanımını teşvik eden yayınları nedeniyle 1966 -1975 yılları arasında östrojen satışları 4 kat artmıştır (2,3).

Östrojen 1890 larda Almanya' da keşfedildi ve ilk defa 1930 larda izole edildi. 1950 ve 1960 lı yıllarda postmenopozal kadınlarda replasman tedavisinde yaygın olarak kullanıldı (3).

1975 yılında östrojen tedavisinin endometrium kanserine neden olduğu doğrultusundaki iki yayın bu ilacın kullanımını oldukça kısıtlamıştır. 1980 li yılların başlarından itibaren östrojen replasman tedavisinin potansiyel yararları ve zararları konusundaki çalışmaların sonuçları, östrojen replasman tedavisini yeniden güncelleştirmiştir (3). Hemminiki, bu konuda yaptığı çalışmada 1975 - 1980 yılları arasında belirgin olarak düşen östrojen kullanımının, 1980 yılından sonra tekrar artmaya başladığını vurgulamıştır (2,3).

Cinsel olgunluk çağından sonra klimakterium başlar. Klimakterium, üreme fonksiyonlarının son bulduğu 48 - 50 yaşlarında başlar ve seniumla (60-65 yaş) sonlanır. Üç dönemi vardır. Premenopoz (2-6 yıl), menopoz ve post menopoz (6-8 yıl). Menopoz son adet kanamasıdır. Kadınların % 90 ı ömürlerinin ortalama 28 yılını post menopozda geçirir (8, 9). Ortalama menopoz yaşı 51.4 ± 3.8 dir (1, 2, 10, 11).

Menopoz yaşı ırk, sosyoekonomik durum, gebelik sayısı, oral kontraseptif kullanımı, eğitim, fiziksel özellikler, alkol kullanımı, menarş yaşı veya son gebelik

tarihinden etkilenmemektedir. Fakat sigara içiminin belirgin folikül tüketimi yaptığı saptanmıştır (1, 2, 10).

Menopoz nedenlerine göre iki gruba ayrılır:

1. Fizyolojik menopoz.
2. Edinilmiş menopoz.

Fizyolojik menopoz ya overde gonodotropinlere duyarlı oositlerin tükenmesi, yada geride kalan oositlerin gonodotropinlere cevap vermemesinden dolayı olur. Edinilmiş menopoz ise overlerin cerrahi olarak çıkarılması veya radyoterapi sonucu olur (2, 10).

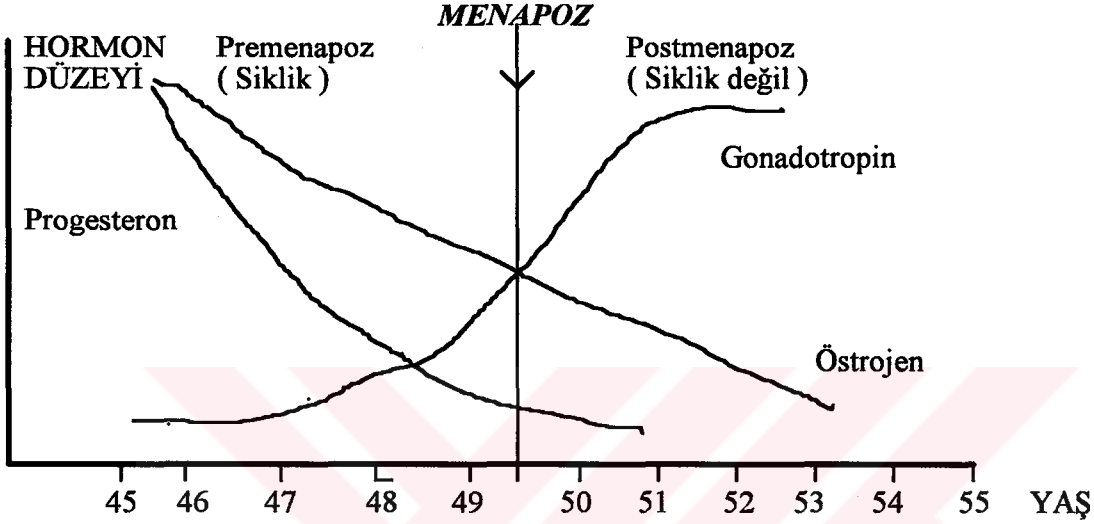
Adetlerin 35 yaşından önce kesilmesi prematür overyel yetmezlik veya prematür menopoz olarak tanımlanır. Bu durum kadınların yaklaşık % 0.9 unda görülür. Menopozal şikayetler birkaç yıl içinde başlar. Prematür menopozun nedeni bilinmemektedir (2, 12).

Şiddetli infeksiyonlar ve genital organ tümörleri overyel folikül yapılarını hasara uğratarak menopozu başlatabilir. Ayrıca ionize radyasyona maruz kalma, kemoterapötik ilaçlar (özellikle alkilleyiciler) ve overlerin kanlanması bozan cerrahi girişimler menopozu hızlandırır (12)

İntrauterin 5. ayda overlerde 700.000 ile 2 milyon arasında primordial folikül vardır. Fetal hayatın 5. ayından itibaren foliküllerde atrezi başlar. Pubertede yaklaşık 300.000 kadar folikül vardır. Atrezi menstrüel siklus boyunca ve hatta gebelik süresince de devam eder. Kadın reproduktif hayatı boyunca yaklaşık olarak 350-400 kadar folikül kullanmaktadır. Overlerdeki bu histolojik değişmelere bağlı olarak makroskopik değişiklikler de meydana gelir. 40 yaşında overlerin ağırlığı 14 gr. iken, menopozda bu ağırlık 5 gr.dır.(1, 2, 4, 10, 12).

Menopoz yaşına yaklaştıkça, menstrüel sikluslar uzar. Bu uzamanın nedeni foliküler fazın uzamasıdır. Bunun gonodotropinlere duyarlı foliküllerin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu foliküllerin preovulatar eströjen düzeylerini oluşturmaları daha uzun sürer. Bazen preovulatar östrojen seviyelerine erişilememesi durumunda anovulatar sikluslar oluşur (2, 11, 12). Anaovulatar siklusa bağlı endometrial hiperplazilerden oluşan kanamalar bu dönemde gözlenen menstruasyon düzensizliklerinin bir başka nedenidir.

Perimenopozda FSH değeri sıklıkla 40 mIU / ml veya üstündedir. 100 ün üzerindeki değerler hemen daima foliküler tükenmeyi gösterir. FSH düzeyleri puberteden beri ilk defa LH düzeylerini aşar. Doğal menopoz seyrinde FSH ve LH daki maksimal artış menopozdan 2-3 yıl sonra olur. Sonraki elli yıl içinde gonodotropin düzeyleri sabit kalır veya hafif düşüş gösterir. FSH ve LH yüksekliğine karşın, prolaktin seviyeleri düşüktür (2, 3, 12, 13).



Premenopoz, menopoz ve postmenopozal dönemde hormon seviyelerindeki değişiklikler (6)

Cerrahi menopozda, gonodotropin düzeyleri ani ve dramatik değişiklikler gösterir. Ooforektomiden 20 gün sonra, FSH düzeyleri 70 mIU /ml den, LH düzeyi ise 50 mIU /ml den yüksektir. 45. günde maksimum düzeylere erişilir. Östrojen tedavisi, FSH ve LH ı biraz düşürür. Fakat premenopozal seviyelere düşüremez. Bunun nedeni overlerde granuloza hücreleri tarafından salgılanan inhibinin olmamasıdır. Premenopozal dönemde 90-120 dk. olan gonodotropin pulsarı, menopozda 10-20 dk. ya düşmektedir (2, 12). 72 postmenopozal kadında yapılan çalışmada bazal FSH ve LH değerleri saptanmış ve sırasıyla 132.4 ± 5.6 ve 93.8 ± 5.4 bulunmuştur (13,14).

Premenopozal dönemdeki kadının dolaşımındaki başlıca östrojen estradiol 17-β dir. Estradiol yapımı, doğrudan ovarium salgısıdır veya estron ve testosteronun periferik dönüşümüne aittir. Reprodüktif çağda östrojenin günlük üretimi 80 - 500 mgr dir. Premenopozal ooforektomi den sonra estradiol ortalama 120 pg/ml den, 18 pg /ml ye düşer. Bu estradiolün % 95 nin overyel kaynaklı olduğunu gösterir (2, 4, 3, 11, 12).

Postmenopozdaki baskın östrojen estrondur. Bunun biolojik potansi estradiolün 1/3 ü kadardır. Postmenopozal dönemde over veya adrenal hiç estron yapmaz. Estronun çoğu androstendionun, ekstraslandüler aromataz tarafından periferik dönüşümü ile oluşmaktadır. Aromataz karaciğer, yağ dokusu ve bazı hipotalamik nukleuslarda, kaslarda, kemik iliği, beyin fibroblast ve saç köklerinde bulunmuştur(12). Bu enzimin aktivitesi yaşa ve vücut ağırlığına bağlıdır ve perimenopozda iki misli artar. Postmenopozda günde 40 mg estron ve 6 mg estradiol yapılmaktadır. Halbuki reproduktif çağda bu oranlar sırayla 80-300 mg ve 80-500 mg dır.Postmenopozdaki estradiolün tümü esasen estronun periferik dönüşümü ile olmaktadır. Her iki hormon da sulfontransferaz enzim sistemi tarafından inaktif hale getirilir (2, 4, 3, 11, 12).

Postmenopozal kadında dehidroepiandrosteron sülfat (DHAS) düzeyi % 20 ve dehidroepiandresteron (DHA) düzeyi % 40 azalır. Bunun nedenin östrojen eksikliği olduğu düşünülmektedir. Serum kortizol düzeyi östrojen tedavisinden etkilenmemektedir. Doğurganlık çağında en fazla üretilen androjen olan androstendion, klimakteriumda azalır. Postmenopozda testosteron düzeyi de azalır. Buna karşın overin postmenopozal testosteron üretimi artmıştır ve dolaşımdaki bu hormonun yaklaşık % 50 sini üretir. Menopoz öncesi bu oran % 25 dir (2, 4, 11, 12, 13)

Postmenopozal dönemde meydana gelen değişiklikler iki gruba ayrılır:

- 1.Kesinlikle östrojen yetmezliğine bağlı olanlar : Genitoüriner atrofi, vazomotor dengesizlik ve osteoporoz.
- 2.Muhtemelen östrojen yetmezliğine bağlı olanlar : Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, insomnia, halsizlik ve belkide depresyonun psikososyal semptomları (2).

Östrojen seviyesinde azalmaya bağlı olarak meydana gelen postmenopozal değişiklikler şunlardır :

- 1.Menstruel bozukluklar : Anovulasyon, fertilitede azalma, hipo veya hipermenore, sık adet görme.
- 2.Vazomotor semptomlar : Sıcak basmaları ve terleme.
3. Psikolojik semptomlar : Anksiyete, tansiyon artışı, depresyon ve irritabilite.
- 4.Atrofik değişiklikler : Vajen mukozası atrofisi, uretral karinkül oluşması, disparoni, pruritus vulva, cild atrofisi, abakteriyel üretrit ve sistit.
- 5.Çeşitli şikayetler: Baş ağrısı, uykusuzluk, myalji ve libidoda değişiklikler gibi.
- 6.Uzun süreli östrojen azlığına bağlı problemler : Osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar. Bu değişiklikler kişiden kişiye farklı özellikler gösterir (3, 4, 12).

ÖSTROJEN EKSİKLİĞİNE BAĞLI KLİNİK BULGULAR

MENSTRUEL FONKSİYON DEĞİŞİKLİKLERİ

30 yaşından sonra fertilité azalır ve pekçok kadında menstruasyon kesilmesinden önce geçici sıcak basmaları kaydedilmiştir. Buna rağmen oligomenoreyi takiben gelişen amenore ilk klimakterik bulgudur. 45 yaş üzerindeki bir kadında 6-12 ay adet görememe menopoza olarak kabul edilmektedir. Menstruasyon kanaması gittikçe azalır, bazen birkaç damlaya kadar azalır ve sonunda kesilir. Gebelik ve organik sebepler öncelikle ekarte edilmelidir. FSH ve LH değerlerinin ölçümü ile tanı konabilir (2,4,12).

VAZOMOTOR SEMPTOMLAR

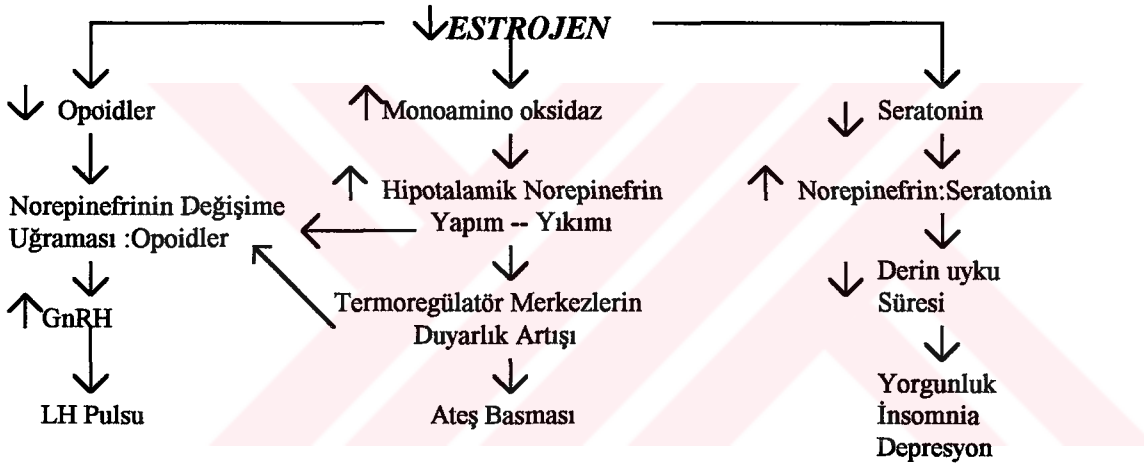
Postmenopozal dönemde yaşam kalitesini bozan çeşitli olaylar meydana gelir. Hastaların yaklaşık % 75 i ateş basmalarından şikayet ederler. Vazomotor semptomlar hastaların % 65 inde bir yıl, % 20 inde ise beş yıl devam edebilir. Sıcak basması veya flaş reaksiyonları menopoza en çok görülen semptomlardır. Flaş vücudun üst yarısından başlar, yüze ve boyuna doğru yayılır. Birkaç saniye ile birkaç dakika süresince devam edebilir (1). Beraberinde, bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, çarpıntı hissi, hafif veya aşırı terlemeler olur (2). Genellikle geceleri olur ve bu zaman daha şiddetli hissedilir. Uyku ile kaybolur. Stress sırasında da sık görülür. 10-30 dakikada bir olabileceği gibi, haftada bir veya daha fazla aralıklarla görülebilir. Vazomotor semptomlar mesleki veya sosyal aktivitelerle önlenemez. Overlerin cerrahi olarak çıkarılması veya radyasyon kastrasyonu sonrası overyel fonksiyonların ani kaybına bağlı olarak şiddetli vazomotor semptomlar meydana gelebilir. Bu durumda östrojen replasman tedavisi seçilmelidir (1,4,12).

Coop ve arkadaşları tarafından yapılan randomize bir çalışmada, vazomotor semptomlu hastalar iki gruba ayrılarak, bir gruba plasebo, diğer gruba östrojen verilmiştir. Plasebo alan grupta da semptomlarda gerileme saptanmasına karşın bunun östrojen alan gruba göre daha yetersiz olduğu görülmüştür (1).

Ateş basması dönemleriyle, LH pulsarı arasında önemli bir zaman ilişkisi gözlenmiştir. Buna göre gonad yetmezliği olgularında bizzat LH veya LH salgılatan faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bu konuda Meldrum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, ateş basmasının subjektif ve objektif kanıtları araştırılmış ve ateş yüksel-

melerinden sadece LH pulslarının sorumlu olamayacağı sonucuna varılmıştır (2). Ateş basmalarından önce bir aura dönemi vardır ve bu dönemi takiben tüm vücut yüzeyinde ölçülebilir bir ısı artışı olur. Esas iç (core) ısı düşer. Sıcak basmalarına sebep olan bazı hipotalamik nedenlerin gonodotrin releasing hormon (GnRH) ve LH sekresyonunu da artırdığı saptanmıştır (4, 12,14).

Termoregülasyonu kontrol eden hipotalamik merkezler, preoptik ve anterior hipotalamik nukleusta bulunur. Bu nukleuslardaki aktif dört nörotransmitör, GnRH, norepinefrin, dopamin ve β -endorfin'dir. Bunların hepsi gonodotropin salgısını etkiler. Dopamin ve β -endorfin, gonodotropin salgısını inhibe ettiklerinden, bunların ateş basmasında etkilerinin olmaması gerekir. Norepinefrinin, gonodotropinleri uyarmasından ötürü, bu olayda rolü olabilir. Bu hormondaki artış, termoregülasyonu kontrol eden otonom sinir sisteminde aktivasyona neden olmaktadır (2, 4, 14).



Klimakteriumda ateş basması ve psikososyal semptomlar ve nedenleri.

Yapılan deneylerin sonuçlarına göre, ateş basmalarını oluşturan hipotalamik nöronları etkileyen başlıca anormallik, östrojen yetmezliğidir. Semptomlu ve semptomsuz kadınlarda, östrojenin serumdaki miktarı aynıken, iki grup arasında, dolaşımdaki biyolojik östrojenlerin arasında farklar vardır. Yapılan hayvan deneylerinde sadece seks-hormon bağlayıcı globine (SHBG) bağlı olmayan östrojen, kan-beyin seddini aşır, beyin dokusuna ulaşabilir. Erlik ve arkadaşları, biyolojik aktiviteli östradiol bakarak, hangi kadınlarda ateş basması meydana gelebileceğini, önceden söyleyebilmektedirler (2).

Ateş basmalarını önlemede en önemli ilaç östrojendir. Vazomotor semptomları önlemek, östrojen replasman tedavisinin amaçlarından biridir. Östrojenin kontrendike

olduğu vakalarda diğer bazı ilaçlar kullanılmaktadır. Medroksiprogesteron asetat oral 10 mg/gün veya 100 mg/ay enjektabl olarak verilebilir. Bir ergo alkaloidi olan bellergal bir α - adrenerjik agonist-antagonist olan ve antihipertansif olarak kullanılan Klonidin de (0.1-0.2 mg) tedavide kullanılmaktadırlar (1,2,4,3,11,12,13, 14,15).

0.625 mg konjuge ekin östrojenin oral yoldan veya transdermal östrojenin (25, 50, 100, 200 μ g / 24 saat estradiol dozu sağlayan peledler ayda 21 gün) verilmesi vazomotor semptomları önlemede başarılıdır. Whitehead ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda plasebo kullananlara göre transdermal östrojen kullananlarda vazomotor semptomlarda belirgin azalma bulmuşlardır. Hastaların % 60 ı ilk 3 haftada, % 80 i ikinci üç haftada, %90 ı üçüncü 3 haftada şikayetlerinin geçtiğini belirtmişlerdir (16, 17).

ATROFİK DEĞİŞİKLİKLER

Vajina, vulva, uretra ve idrar torbası trigonunun embriyonik yakınlıkları vardır ve çok sayıda östrojen reseptörü içerirler. Genitouriner dokularda atrofi, aynı hızda gerçekleşmez. Atrofi perimenopozal dönemde başlar ve yıllarca sürer. Vulva, müller kanalı kaynaklı olmadığı halde östrojen eksikliğine bağlı olarak hızla atrofiye olur. Menopoza bağlı olarak vulvada meydana gelen en önemli semptom kaşıntıdır. Östrojen verilince bu semptom çok çabuk iyileşir. Vulvadaki bu pruritis olayı vulvanın bir distrofisi olabilir. Bunun önemi distrofilerin malign olabileceği veya birkaç yıl sonra malignleşebilmesidir (2, 4, 12).

Östrojen eksikliği ile vajen soluklaşır, epiteli incelir . Sonuçta esnekliği ve salgısı azalır (1,2). Östrojen yetmezliğine bağlı olarak gelişen vajinal atrofi nedeniyle vajen çok kolay travmatize olur ve kanar. Bu kanamalar postmenopozal kanamaların %15 ini oluşturur. Vajen florası değişir. Vajinal PH alkali olmaya başlar ve buna bağlı enfeksiyonların sıklığı artar. Sistemik veya lokal verilen östrojen bu durumu önler. Bu tedavi en az üç ay devam etmelidir. Sadece progesteron verilmesi bu septomları önlemez (1,4,12,18).

Postmenopozal östrojen eksikliğine bağlı değişiklikler sadece kadını değil, partnerinide etkiler. Vajinal akıntı, kuruluk, kaşıntı, yanma, kanama, vaginismus, disparoni, pelvik dolgunluk veya basınç hissi ve pelvik organların sanki vajenden çıkacakmış gibi hissedilmesi semptomları hastayı rahatsız eder. Anksiete, libidonun azalması, atrofik bulgulara bağlı olarak gelişen cinsel isteksizlik (partnerin isteğine cevap verememe) hastanın yaşamını önemli ölçüde etkiler (1,19).

Postmenopozal dönemde servikal lezyonlar (Erezyon, ektopion ve ülser) artar. Endoservikal glandlar azalır. Bu durum vajen kuruluşunun bir sebebi olabilir. Squamokolumnar junction servikal kanala çekilir. Bu da bu bölgenin sitolojik ve kolposkopik incelenmelerinde yetersiz bulgulara sebep olabilir (2, 12, 11).

Klimakteriumda östrojen eksikliğine bağlı olarak genital organları yerinde tutan bağlar elastikiyetini kaybederler. Buna bağlı olarak değişik şekil ve derecelerde pelvik relaksasyon (sisto-rektosel, desensus uteri, total prolapsus ,vs) gelişir. Bu patolojilere bağlı semptomlar hastayı önemli ölçüde rahatsız ederek, yaşam kalitesini düşürürler (1, 12).

Uretrada östrojen azlığından etkilenen diğer bir organdır. Distal uretra sertleşir ve esnekliğini yitirir. Bu durum ektopion, divertikül ve uretrosele eğilim yaratır. Postmenopozal uretra ile ilgili en çok uretral sendrom görülür. Uretral sendrom yanma, idrar tutma güçlüğü, kesik kesik idrar yapma, nokturi ve sık idrar yapmadan ibarettir. Gerçek stress inkontinensinde artış görülmemiştir. Uretral semptomlara bağlı olarak cerrahi tedavi düşünülüyorsa, bundan önce östrojen tedavisi denenmelidir (1, 2, 4, 12,19).

Hollanda da yapılan bazı çalışmalarda, östrojen tedavisi ile premenopozal dönemdeki eklem hastalıklarının, özellikle romatoid artrit önüne geçilebileceği ileri sürülmektedir (4).

Postmenopozal dönemde meme glandları azalır ve dolayısıyla memeler küçülür. Bu bazı kadınlarda psikolojik sıkıntılara yol açar. Cild incelik ve geçirgenliği artar, elastikiyetini kaybeder. Pubik ve aksiller kıllar azalır. Yüzdeki lanugo tipi kıllar dökülür, yerine terminal kalın kıllar çıkar. Vücuttaki kıllar azalır veya artar. Bunda östrojen azlığı kadar androjenlerdeki artış da önemlidir (12).

SİNİR SİSTEMİ BELİRTİLERİ

Periferik sinir sisteminde 17-β E₂ reseptörleri tesbit edilmiştir. Duyu azlığı, dokunma duyu algılanmasında değişiklik, denge kaybı ve hafıza kaybı gibi nörolojik şikayetler meydana gelir. Depresyon ve anksiyete atakları gibi psikolojik bozukluklar menopozda artar. 17- β E₂ reseptörleri, sinir hücrelerinin nukleusunda ve membranlarında bulunur. 17-β E₂ direkt elektriksel etkilere sahip olduğu için transmitterlerin presinaptik ve postsinaptik salgılanması bu hormondan etkilenir.

Yale üniversitesinde, östrojen kullanan kadınlarla, plasebo kullananlar karşılaştırılmış, E₂ kullananlarda vibrasyon duyusu ve iki nokta tanımlama da düzelme olduğu gösterilmiştir (19).

OSTEOPOROZ

Osteoporoz kemiğin, mekanik yetmezliğe eğilimine yol açan kitle kaybıdır. Primer veya sekonder olabilir. Senil osteoporoz olarak da bilinen primer osteoporoz genellikle 55-70 yaşlarındaki kadınları etkiler. Kırıklar en sık kalça vertebra, kol ve bacakların uzun kemikleridir. Sekonder osteoporoz, spesifik bir hastalığa bağlı olarak gelişir. Osteoporozu neden olan pekçok hastalık vardır (3, 5). Bunların bazıları aşağıda gösterilmiştir:

- 1- Postmenopoz
- 2- Tirotoksikoz
- 3- Glukokortikoid fazlası
- 4- Multipl myelom
- 5- Hiperparatioidizm
- 6- Lösemi
- 7- Alkolizm
- 8- Uzun süreli heparin tedavisi
- 9- Hareketsizlik

Amerika'da yapılan istatistiklere göre, postmenopozal her üç kadından birinde osteoporozu bağlı kırıklar gelişmektedir. Bu da her yıl 1.3 milyon kişi demektir. Osteoporozun bugün amerikada 15-20 milyon kişiyi etkilediği zannedilmektedir. Her yıl meydana gelen yaklaşık 250 bin kalça kırığının nedeni postmenopozal osteoporozdur. Bu kırıkların % 15'i bir yıl içinde uzun süreli hareketsizliğe bağlı olarak ölümle sonuçlanacaktır. Osteoporotik kalça kırıklarının nedeni olduğu acılar bir yana, bu hastalar için her yıl 7-10 milyar dolar harcanması konunun bir diğer önemli yanısıdır (2, 3, 4, 13, 19,20).

Kadın ve erkek de maksimal iskelet kitlesi 35 yaşında tamamlanır. Her iki cinste kemik kaybı 50 yaşından sonra başlar. Bu sürecin başlangıcında, aynı ırk ve yaşta kadınların kemik mineral içeriği erkeklerden az bulunmuştur. Ooferektomiden sonra, ilk 6 yıl içinde kemik kaybı % 3.9 dur ve bu oran her yıl % 1 olarak devam eder. Doğal menopoz sonrası toplam kemik kaybı yılda ortalama % 1-2 dir. 80 yaşına gelindiğinde beyaz bir kadın iskelet kitlesinin % 30-50 ni kaybeder (2).

Osteoporoz gelişmesinde önemli risk faktörleri vardır. Bunlar :

- 1- Kesin etkili risk faktörleri : Yaş, cins, ırk, vücut yapısı, kas gerginliği, postmenopozal östrojen kullanımı, bilateral ooferektomi, aşırı alkol kullanımı, kortikosteroid kullanımı, aile öyküsü, fiziksel aktivite.
- 2- Tartışmalı faktörler : Kalsium alımı, kafein kullanımı, diet fosforu, diet proteini, sigara içilmesi, doğal menopoz yaşı, hareketsiz bir yaşam sürme(2,3,4).

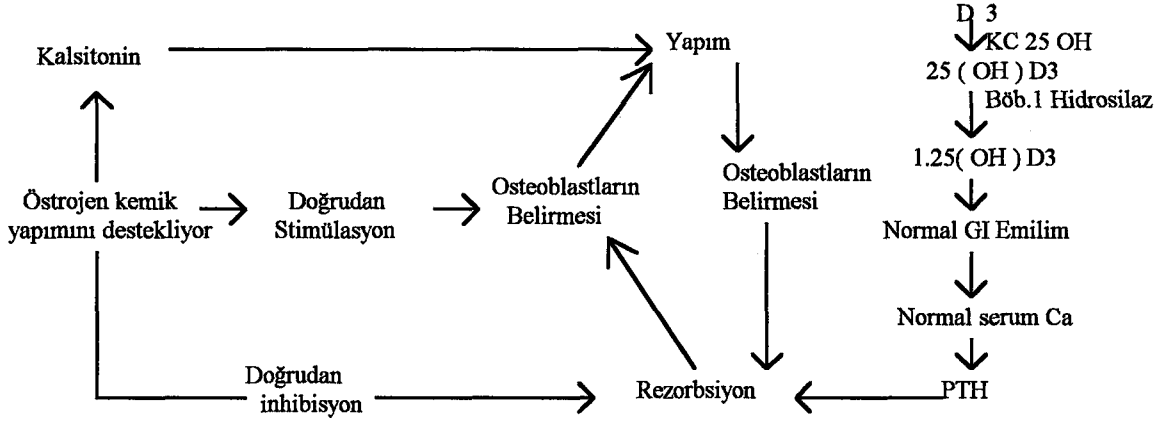
Kastre ve postmenopozal osteoporozlu kadınlar, sırt ağrısı, boya kısalma ve hareket kısıtlılığı, vertebra cismi, humerus, üst femur, bileğin distal kırıkları ve vertebra kırıklarından şikayet ederler. Osteoporotik kırıklar :

- 1- Vertebra kompresyon kırıkları : 65 yaş üzerindeki kadınların üçte biri vertebra cismi kırığına sahiptir. Bu kırıklar sonucunda ortaya çıkan sırt ağrıları ve duruş bozuklukları sonucu pulmoner, gastrointestinal ve mesane disfonksiyonları 5 kat artar.
- 2- Kolles kırıkları : Beyaz kadınlarda 35 yaşından 60 yaşına kadar 10 kat artmıştır.
- 3- Femur başı kırıkları : Bu kırıkların insidansı 45 yaşından sonra artmaya başlar ve 85 yaşına kadar insidans binde 0.3 den 20 ye çıkar. Bu kırıkların % 85 inin altında osteoporoz vardır ve bunların morbidite ve mortaliteleri yüksektir. Femur başı kırığı olan hastaların yaklaşık % 15-20 si kırığın komplikasyonları (cerrahi, embolik, kardiopulmoner) sonucu kaybedilmektedir(4).

Menopozun ilk 20 yılında yaşlılıktan ziyade, östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybı yaklaşık olarak % 70 dir. Vertebral kemik kaybı perimenopozal dönemde başlar. Halbuki radiusda ancak menopozdan 1 yıl sonra başlar (4). Osteoporoz genellikle menopozdan 4-5 yıl sonra başlar. Dietle alınan kalsiumun azalması, menopoz ve östrojen eksikliği kemik kaybını hızlandıran önemli sebeplerdir. Östrojen ve kalsium tedavisi ile kırıklar % 80 oranında azaltılmıştır (3, 4, 13).

Kemik yoğunluğu, cilt pigmentasyonuna paralel bir özellik gösterir ve siyah ırkın kemik mineral kitlesi beyaz ırdan daha fazladır. Ailesinde osteoporoz öyküsü olan kadınlarda risk artar. Eksersiz osteoporozu önlemedeki önemi tam açıklanamamakla beraber, aktivite azlığının kas ve iskelet sisteminde dejenerasyonlara sebep olması, uzay çalışmalarına katılan astronotlarda osteoporotik değişimler olması hareketsizliğin bir osteoporoz nedeni olabileceğini gösteren önemli çalışmalardır (2, 3, 4, 21).

Kemik, sürekli olarak yapılır ve rezorbe olur. Bu durum sürekli denge halindedir. İki hücre, osteoblast ve osteoklast, kemiği yeniden şekillendirmeden sorumludur. Kemiğin yeniden şekillenme siklusu 100 gündür. Günde iskeletin yaklaşık %1-2 si yapılır veya yıkılır. Kemiğin yeniden şekillenme süreci, sistemik olarak, paratiroid (PTH) hormon, D vitamini ve kalsitoninin kontrolündedir. İnterleukin-1 gibi yerel faktörlerde bu süreçte yer alırlar (2, 3, 12).



Östrojen ve kemik mineral metabolizması (2).

PTH, osteoklastik aktivite gösterir. Yani kemiği rezorbe eder, D vitaminini ve dolayısıyla kalsiumu artırır. Kalsitonin osteoblastik etkilidir. Kalsiumu azaltır, PTH'nin rezorpsiyonuna ters yönde etki eder. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kemik içerisinde östrojen reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir. Östrojenin direkt etki ile kemiğin rezorpsiyonunu engellediği, osteoblastlara etki ile kollejen sentezini artırdığı ve kalsitonini stimüle ederek osteoporozu engellediği savunulmaktadır (2, 3, 22).

Belirgin osteoporoz direkt radyogramlarda görülebilir. Fakat günümüzde kemik kitlesi ölçümleri foton absorpsiyometri ve komputere tomografi yöntemleri ile yapılmaktadır. Kesin tanıyı koyabilmek için bazı hastalardan, iliak kemiğin "crista" kısmından biopsi yapılır (2).

Uzun süre östrojen kullanılması ve muhtemelen tiazid diüretikler, kalça kırıklarını % 40-50 azaltırlar (Ray ve arkadaşları 1989). Kalsium alımının artırılması, günlük basit egzersizler veya yürüme gibi önlemler kırık insidansını azaltır (23).

Nachtigall ve arkadaşları, yaptıkları çift-kör çalışmalarda, östrojen tedavisinin, over fonksiyonlarının bitiminden sonraki 3 yıl içinde başlatılması halinde plasebo kullanan hastalara göre kemik mineral yoğunluğunun daha iyi korunduğunu göstermişlerdir. Ayrıca gruplar arasında kırıklar açısından anlamlı farklar bulunmuştur (2).

Östrojen tedavisi kesilirse, kemik mineral içeriğinde hızlı bir kayıp başlamaktadır. Lindsay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda östrojen tedavisinin kesilmesinden sonra ortalama yıllık kemik mineral kaybı % 2.5 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışma grubu tedaviyi kesen hastalardaki kaybın, hiç östrojen tedavisi görmemişlerle aynı olduğunu bulmuşlardır (2).

Christiansen ve arkadaşları 62 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 2 yıl süreyle oral etrojen-progesteron verilen hastaların vertebral kemik mineral yoğunluğunda % 5 artış olduğunu, buna karşın, plasebo grubunda %2 lik bir azalma olduğunu bulmuşlardır (24).

Whitehead ve Schenkel postmenopozal 100 kadına 2 yıl süresince 50 µg/gün transdermal E₂ vererek yaptıkları çalışmada, iki yılın sonunda kemik dansitesinde %6 artış saptamışlardır. Kontrol grubunda (hormon almayan) ise yıllık % 1.9 luk dansite kaybı bulmuşlardır (25).

Menopozun erken döneminde başlanan östrojen tedavisinin, kemik kaybını geciktirdiği bilindiği halde, yerleşmiş osteoporozda östrojen tedavisinin rolü henüz açık değildir. Fakat geniş kapsamlı iki çalışmanın sonuçlarına göre, tedavinin başlangıcında en az bir kırığı olan hastalarda, östrojen sonraki kırık oranını azaltmıştır. Bu da östrojenin yerleşmiş osteoporozda bile etkili olduğunu göstermektedir. Fakat buradaki östrojen dozları daha yüksektir ve dolayısıyla yan etkilerde aynı şekilde artacaktır. Yaşlı kadınlarda yeterli hormon tedavisi vertebra kompresyonuna bağlı gelişen senil kifozu da önler (2,3, 4, 12, 15, 26).

Kemik kaybını önleyecek östrojen dozu, östrojenin tipine, verilmiş yoluna ve dozuna bağlıdır. Tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmalı, en az 10-15 yıl veya daha uzun süre devam edilmelidir (27,28). Konjuge östrojenin 0.625 mg / gün dozu osteoporozu önlemeye yeterlidir (2, 29). Fakat bazı çalışmalar bu doza rağmen kemik kaybının devam edeceğini gösterilmiştir (22). Transdermal östrojen ancak uzun dönemde (2 yıl sonra) osteoporozu etkiler (4) ve osteoporozu önlemedeki başarısının oral östrojenler kadar iyi olmadığı kliniğimizde yapılan bir çalışma ile de gösterilmiştir (30). Östrojenin osteoporozu önleyebilmesi için serum E₂ düzeyi en az 50 pg / ml olmalıdır (31).

Son yıllarda, kalsitonin de osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Östrojen tedavisine kalsium ilavesi (500 mg / gün) faydalı olabilir. Diyete florid ilavesi kemik oluşumunu stümüle ettiği için faydalıdır. D vitamini ilavesinin faydası

yoktur, aksine yan etkileri artırır (hiperkalsemi, renal taş oluşumu vs). Histerektomi olmamış hastalara progesteron ilavesi yapılması gerekmektedir. Progesteron ilavesinin histerektomili hastalara verilir verilmemesi, verilecekse hangi dozlarda verileceği sorusu ise günümüzün en önemli tartışma konularından birini oluşturmaktadır (4, 3, 12, 14, 13).

MENOPOZAL SENDROM

Bunlar erken postmenopozda sıklıkla görülen semptomlardır. Fakat bunların östrojenle ilişkileri kesin değildir. Menopozal sendrom olarak bilinen bu sendrom şu sorunları içerir: Yorgunluk, sinirlilik, baş ağrıları, uykusuzluk, depresyon, irritabilite, eklem ve kas ağrıları, baş dönmesi ve çarpıntı (4). Bu semptomların östrojen verilerek düzeltilebileceği ileri sürülmüştür (26).

Campbell ve Whitehead bu konuda yaptıkları araştırmalarda yorgunluk, irritabilite, baş ağrısı ve depresyonun östrojen eksikliğine bağlı olaylar olmadığını göstermişlerdir. Perimenopozal dönemde uyku şekli bozulur. Östrojen tedavisi ile uyku kalitesi yükselir, uykuya giriş süresi kısalır ve hızlı göz hareketleriyle olan uyku süresi (REM) artar (2, 4, 13).

ÖSTROJENLER VE KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ

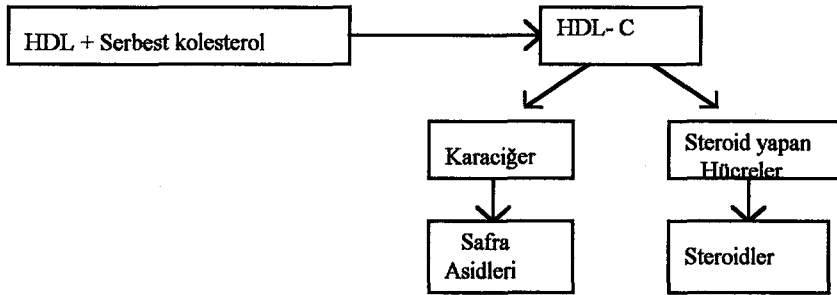
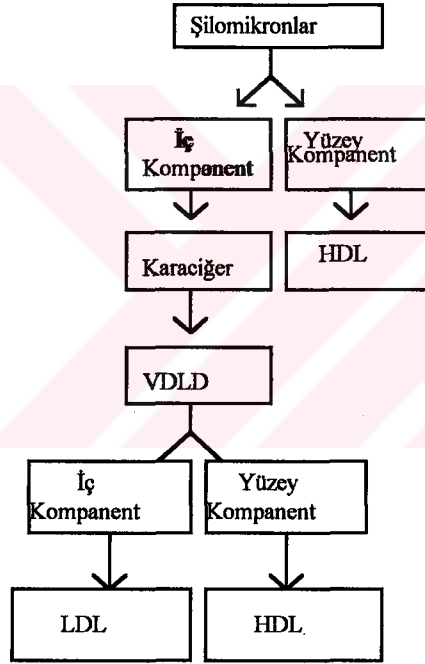
LİPOPROTEİNLER VE KOLESTEROL :

Serum lipidleri, kanda lipoprotein denilen proteinlere bağlı olarak taşınırlar. Kolesterol steroid sentezinin temel maddesidir. Plazenta hariç bütün steroid yapan organlar, asetattan kolesterol sentez ederler. Kolesterol overyel hücrelerde daha sonra kullanılmak üzere esterize edilmiş şekilde depolanır. Kolesterolün hücrelere girişi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörleri aracılığıyla olur. Kolesterolün en büyük taşıyıcısı LDL dir (3, 4, 12, 14).

Lipoproteinler, polar çözücüde yani plazmada, non polar yağ transportunu hızlandıran büyük moleküllerdir. Lipoproteinler yük ve dansitelerine göre 5 kategoriye ayrılırlar (2, 4).

1-Şilomikronlar : Yağlı yemeklerden sonra barsakta oluşan, % 10 kolesterol ve % 90 trigliserid taşıyan büyük partiküllerdir.

- 2-Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) : Kolesterol da taşır ama büyük çoğunluğu trigliseriddir. Şilomikronlardan daha yoğundur.
- 3-İntermediate (ara) dansiteli lipoproteinler (IDL) : VLDL lipoproteinlerinden bazı trigliseridlerin çıkarılmasıyla , (geçiş döneminde) oluşur.
- 4-Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) : VLDL katabolizmasının son ürünüdür. Kolesterolün yaklaşık %50 oranında azalmasıyla oluşur. Kolesterolün 2 / 3 nü taşır. Bu lipoproteinin plazma düzeyleri ile kardiovasküler hastalıkların görülme sıklığı arasında sıkı bir ilişki vardır.
- 5-Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) : En küçük ve en yoğun lipoproteinlerdir. En yüksek protein ve fosfolipid içeren formdur. Atheroskleroza karşı koruyucu özelliği vardır.



Lipoproteinler dört kısımdan meydana gelir:

1. Kolesterol,
2. trigliserid,
3. fosfolipid,
4. protein.

Yüzey proteini, apoproteinler olarak bilinir ve hücre yüzeyindeki lipoprotein bağlanan bölgeyi oluşturur. LDL nin temel apoproteini, apoprotein B, HDL ninki apoprotein A-I dir. Lipoproteinlerin bu protein kısımları ile kardiovasküler hastalıklar arasında sıkı bir ilişki vardır. Bunların sentez ve yapısındaki genetik anormallikler aterojenik durumlarla sonuçlanabilir (2,3, 4, 12, 13, 14,32).

HDL ve LDL subfraksiyonlara ayrılır. HDL proteinden çok lipid içerir ve daha az yoğundur. Bunun atheroskleroz ile sıkı bir ilişkisi vardır. Erişkin kadınlarda HDL miktarı aynı yaşlardaki erkeklerden 10 mg / dl daha yüksektir. Bu fark postmenopozal dönemde de devam eder. Total ve LDL - kolesterol seviyesi, premenopozal kadınlarda erkeklerden daha azdır. Fakat postmenopozda bunlar hızla artar (3, 4,11,13, 33).

Lipoproteinler için karaciğer hücrelerinde reseptörler bulunur. LDL bu reseptörler aracılığıyla kandan alınır. En çok apoprotein E ye karşı reseptör bulunur. Hücre membran reseptörüne bağlanan lipoprotein içe alınır ve parçalanır. LDL dokularda, özellikle arteriel intimada Scavenger (çöpçü) hücreler tarafından (özellikle makrofajlar tarafından) alınır.Bu hücreler atheroskleroz için bir nidus oluşturur (4, 34).

HDL nin koruyucu özelliği hücrelerden ve dolaşımdaki diğer lipoproteinlerden serbest kolesterolü toplama yeteneğine bağlıdır. Bunun için apoprotein E ye gereksinim gösterir ve bu apoprotein E ve lipidden zengin HDL, HDLc olarak bilinir. Bu HDL lipidden zengin depo hücreleri, eski haline, yani az lipid içerir hale getirir ve kolesterol karaciğerde metabolize edilir. Diğer bir mekanizma olarak, vücutta serbest kolesterolün hücre membranları tarafından tutulduğu odaklardan kolesterolü almasıdır. Bu serbest kolesterol, esterifiye edilir ve HDL ye dönüştürülür. Bu lipitden zengin partikül HDL₂ subfraksiyonudur. HDL₂ ve HDLc kolesterolün fazlasını stroid salgılanması, metabolize edilmesi ve atılması için karaciğere taşır(3, 4).

Şilomikronlar ve VLDL en büyük lipoproteinlerdir ve hemen hemen tamamı ekstra hepatik dokulara taşınan veya enerji kaynağı olarak kullanılan trigliseridlerden oluşmuştur. VLDL, intravasküler sahada trigliserid hidrolizasyonu ile LDL ye dönüş-

türülür. Bu lipoprotein lipaz (LPL) tarafından katalize edilir. Kolesterolün yaklaşık % 70 i LDL tarafından taşınır. HDL, daha önce de söylediğimiz gibi iki subfraksiona ayrılır. Lipidden daha zengin ve daha geniş olan HDL₂ dir. Daha yoğun protein içeren kısmı HDL₃ dür. HDL₃, periferik hücrelerde HDL₂ tarafından yapılan lesitin kolesterol acyltransferaz (LCAT) ile esterlenen kolesterolü perifer hücrelerden alır ve parçalanması için karaciğere geri taşır (34, 35).

Kolesterol seviyesi ile aterosklerotik kalp hastalığı arasında sıkı bir ilişki vardır. Kolesterol seviyesi 200 mg / dl altında olursa risk azdır. LDL kolesterol 100 mg/ dl den az ise (total kolesterolün 170 mg / dl ne eşdeğerdir) kalp krizi nadirdir. LDL kolesterol seviyesi satüre hayvani yağlardan zengin dietle beslenenlerde 100 mg / dl nin üzerine çıkar. Sigara, stress, hipertansiyon, obesite, ailevi kalp hastalığı hikayesi ve diabetes riski artırıcı faktörlerdir. Framingham çalışma raporunda total kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri ile atherosklerotik kalp hastalığı arasında, hem kadın , hemde erkeklerde yakın ilişkisi bulunmuştur. HDL kolesterol ile bu hastalıklar arasında ters bir ilişki vardır (3, 4, 13, 32, 36, 37).

Klinik olarak 3 nokta çok önemlidir :

- 1- Aterosklerotik kalp hastalığı LDL artışı ve HDL -kolesterol azalmasına bağlıdır.
- 2- Azalan LDL seviyeleri ve artan HDL seviyeleri, aterosklerotik hastalığın insidansini azaltabilir.
- 3- Atheroskleroz yaşlılıkla sınırlı değildir, erken çocuklukta başlar, sonraki gelişimi genç yaşlardaki sağlığı koruyucu faaliyetlerden etkilenir.

Diet yapılması ile yüksek olan kolesterol azaltılabilir ve LDL / HDL oranı değiştirilebilir. Brown ve Goldstein, düşük yağ içeren diet ile LDL reseptörlerinin arttığını, yağ içeriği ve kolesterolü yüksek dietle beslenenlerde LDL reseptörlerinin suprese olduğunu göstermişlerdir. Bunun da aterosklerotik kalp hastalıklarını artırdığını daha öncede vurgulanmıştı (4).

Daha önce de belirttiğimiz gibi, apolipoprotein seviyesi ile koroner kalp hastalığı (KKH) arasında belirgin bir ilişki vardır. Teorik olarak, hormon replasman tedavisi gören hastalarda artan A-I konsantrasyonu, HDL nin hücre yüzeyindeki A-I reseptörlerine bağlanmasını artıracaktır. Bu da hücre membranından kolesterolün alınmasını hızlandıracaktır (38).

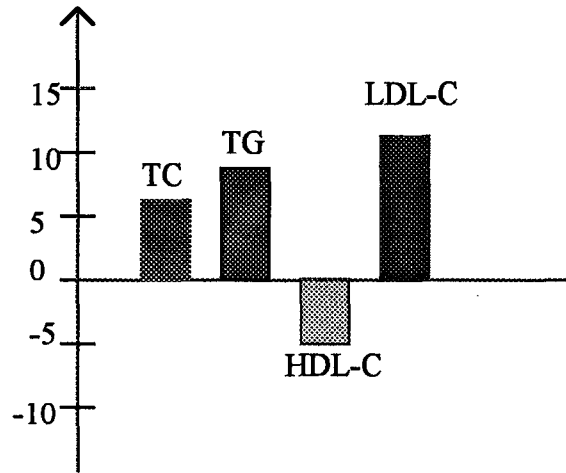
Koroner kalp hastalığı (KKH), dünyada bugün kadın ve erkekte en başta gelen ölüm sebebidir ve tüm ölümlerin yaklaşık 1 / 3 ü KKH a bağlıdır. KKH nın en önemli sebebi atherosklerozdur. Dishiperlipoproteinemi, hipertansiyon ve sigara atherosklerotik kalp hastalığına yol açan üç majör faktördür (39). Menopoz öncesi KKH ı kadınlarda erkeklerden oldukça azdır. Menopozla birlikte bu fark zamanla kaybolur ve eşit hale gelir. Genç ve orta yaşlarda görülen bu göreceli korunma, kadın sex hormonlarına bağlanmıştır (3, 4,34).

Lipid ve lipoprotein metabolizması oldukça karışıktır. Cinsiyet, heredite, diet, obesite, eksersiz, alkol kullanılması, sigara içilmesi, bazı ilaçların kullanılması gibi birçok faktörden etkilenir. Bu faktörler direkt veya indirekt etkilidir (34, 21). Serum total kolesterolü, LDL - kolesterol (LDL - C) ve VLDL kolesterol 20 - 50 yaşları arasında erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. 50 yaş dolaylarında, cinse bağlı lipoprotein ve lipidler erkeklerdeki düzeyi geçer. Buna karşın, serum trigliserid ve VLDL - C düzeyleri erkeklerdeki düzeye yaklaşır. HDL - C konsantrasyonu sabit kalır ve erişkinlerde belirgin olarak kadınlarda erkeklerden daha fazladır (2, 3, 4, 34)

LDL-C / HDL-C ve total kolesterol / HDL-C oranları, KKH riski için önemli göstergelerdir (9). KKH riskini azaltmak için total serum kolesterolü 300 mg / dl den 200 mg / dl ye azaltılmalıdır. Total kolesterol / HDL oranı ≥ 4.5 veya LDL >150 mg / dl ise hasta KKH için yüksek risk altındadır. KKH riskinin olmaması için LDL 130 mg / dl nin altında ve total kolesterol / HDL oranının da 4.5 den az olması hedeflenmelidir (40).

1598 postmenopozal hasta üzerinde yapılan Framingham çalışmasında, KKH gelişme riskinin normalin 2.7 katı bulunmuştur. Aynı çalışma grubunda doğal menopoz ile cerrahi menopoza giren grup arasında fark bulunamamıştır. Colditz ve arkadaşları 1987 yılında yaptıkları çalışmada sadece ooforektomili kadınlarda bu riskin 2.2 olduğunu, doğal menopoza girenlerde riskin değişmediğini bulmuşlardır. Menopoza bağlı vücut ağırlığında, hipertansiyonda, sigara alışkanlığında, veya glukoz intoleransında meydana gelen değişiklikler, kardiovasküler hastalık riskini artırır (34, 40, 41)

Menopozda serum kolesterolü % 5-7 , LDL-C konsantrasyonu % 10-12, serum trigliseridleri % 8-10 artar. HDL-C düzeyi ise % 4-5 azalır. HDL-C deki değişiklikler dışında postmenopozal dönemdeki serum lipid ve lipoproteinlerindeki değişiklikler, son menstruasyondan 3-6 ay sonra başlar. HDL deki değişiklikler peri ve postmenopozal yıllarda kademeli olarak olur. Bu durum Jensen ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları çalışmalarda gösterilmiştir(34).



Postmenopozal serum lipid ve lipoproteinlerindeki değişiklikler.

TC= total kolesterol, TG= trigliserid.

Kolesterol düzeyindeki azalmanın, koroner aterosklerozunun ilerlemesini durdurduğu klinik ve anjiografik çalışmalarla gösterilmiştir (4). Kolesteroldeki % 1lik artış, kardiovasküler hastalıklarda % 2 lik bir artışa sebep olur (2, 4, 40).

1984 yılında yapılan bir çalışmada, hastalara kolestiramin (kolesterolün barsaklardan atılımını artırır) verilerek kolesterol seviyeleri düşürülmüş ve hastalarda LDL -C un azaldığı, HDL -C un arttığı görülmüş ve buna bağlı olarak kardiovasküler hastalıklarda belirgin bir düşüş anjiografik çalışmalarla gösterilmiştir. Son yıllarda benzer çalışmalar Blankenhorn ve arkadaşlarınca yapılmış, daha önce koroner bypass geçirmiş hastalara kolestiramin ve niasin verilmiş, LDL-C un % 40 azaldığı, HDL-C un % 37 arttığı ve bunun sonucu olarak aterosklerozda % 16 düzeyinde bir gerileme saptanmıştır (41).

ÖSTROJENLER:

Östron 1929 yılında Almanya da gebe idrarından elde edilmiştir. Elde edilen ilk steroid hormondur. 1930 da Butenandt ve arkadaşları östronun moleköl yapısının C18 H21 O2 olduğunu buldular.1933 de ise sentetik östrojenler elde edildi (7).

Östrojenler yapılarında 18 karbonlu estran halkası içeren steroid yapıdaki maddelerdir. Basit difüzyonla hücre içine girerler. Nükleer reseptörlerine bağlanıp, m-RNA sentezini başlatarak etki ederler. Doğal (östron, östradiol, östriol) ve sentetik

(östron ester, etinil östradiol, östradiol ester, stilbenler) yapıda olabilirler. Plazmada seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve albumine bağlıdır. % 2-3 ü serbesttir (4,13).

Estradiol	5 mg
Dietilstilbestero	5 mg
Konjuge estrojenler	3.75 mg
Mestranol	0.08 mg
Etinil estradiol	0.05 mg

Kullanılan estrojenlerin nisbi potens dozları

Gelişmiş ülkelerde kardiovasküler hastalıklar, halen en önemli ölüm sebebidirler ve tüm kanserden ölümlerin yaklaşık iki katıdır. Amerikada , her yıl 500.000 kadın kardiovasküler hastalıklardan ölmektedir. Bu sayı bu ülkedeki kadın ölüm nedenlerinin birinci sebebidir. Örneğin, yine Amerikada, yaşları 50-74 arasında olan kadınlardan her yıl 130 000 i kardivasküler hastalıktan, 23 000 i meme kanserinden, 29 000 i akciğer kanserinden, 750 si osteoporozla bağlı kalça kırıklarından ölmektedir. Rakamlara bakıldığında, kardioprotektif amaçla kullanılacak peri ve post menopozal östrojen tedavisinin morbidite ve mortaliteyi önemli derecede azaltacağı tartışılmaz bir gerçektir(40, 42, 43, 44).

Çeşitli non medikal nedenlerden dolayı, gelişmiş ülkelerde östrojen replasman tedavisi (ERT) % 4 ile 40 arasında değişen oranlarda kullanılmaktadır. ERT nin sadece yaşam kalitesini yükseltmediği, aynı zamanda ömrüde uzattığı düşünülmektedir. Maliyeti bir yana bırakılırsa, faydalarının iyi analiz edilmesi ve diğer bazı sebeplerden dolayı, ERT gelecek yıllarda hızla yayılacaktır(28).

Östrojen replasman tedavisiyle kardiovasküler hastalıkların % 50 oranında azaldığı, bu oranın günümüzde % 75 lere kadar yükseldiği savunulmaktadır (4, 28, 45). Menopoza bağlı kardiovasküler değişikliklerin perimenopozal dönemde başladığı ve bu nedenle östrojen replasman tedavisinin premenopozal dönemde başlaması gerektiği vurgulanmaktadır. Fakat bu tedavinin her hastaya değil, semptomatik olanlara ve kardio vasküler hastalık riski fazla olan hastalara kontrollü bir şekilde verilmelidir(31). Asemp-tomatik bazı hastaların endojen östrojen salgıları yeterli olabilir (13).

Östrojen replasman tedavisinin kardiovasküler riski azaltmadığı yönündeki yayınların oluça az olmasına rağmen, bu durum gözardı edilmemeli ve tedavi gören hastalar iyi izlenmelidir. Lipid profilinde düzelme olmayan hastalarda tedaviye devam edilmesi tartışmalıdır. Tedavinin riskleri ve faydaları iyi değerlendirilmelidir. Östrojenin

erken dönemde başlanmasının KKH yönünden koruyucu olacağı, tedavinin gecikmesi halinde hastanın fazla fayda göremeyeceği savunulmaktadır(31).

Framingham çalışmasında yaşlı kadınlara östrojen verilmesinin kardiovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma düşük dozda hormonla yapılan postmenopozal tedavinin KKH nı azaltmadığını savunan tek yayındır. Bunun nedeni nin, hasta sayısının az olması, kullanılan dozun etkinliği ve tedavi süresinin iyi kaydedilmemesi olduğu düşünülmektedir (4). Bu yüzden 65 yaşın üzerindeki asemptomatik ve uterusu olan hastalara östrojen verilmesi tavsiye edilmemektedir (31).

ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİ (ERT)

ERT de östrojenler oral ve non - oral olmak üzere iki yolla verilebilir.

Oral kullanım:

Östrojen replasman tedavisi denince geleneksel olarak oral yol kabul edilmektedir. Pekçok çalışma oral östrojen verilmesinin lipid profilini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. 1987 de Bush ve Miller, 1990 yılında Rijpkema ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, oral eksojen östrojenin, serum total kolesterolü ve LDL-C ü düşürdüğü, HDL-C ü artırdığını göstermişlerdir. Bu durum kardiovasküler hastalık riskini azaltmıştır. Bu azalış hem normal, hemde hiperlipidemik ve cerrahi veya doğal menopozlu kadınlarda gösterilmiştir. Aynı çalışmalarda sentetik ve doğal östrojenlerin, HDL-C ve LDL-C etkileri aynı olduğu halde, trigliseridler üzerine olan etki farklı olmuştur. Sentetik ve konjuge ekin östrojenlerin trigliserid düzeyini artırdığı görülmüştür(4,34,46).

Doğal östrojenler lipid ve lipoproteinler üzerine en faydalı şekilde etki ederler. Östradiol valerate (2 mg / gün) verilmesi ile kolesterol % 4, LDL-C % 16 azalır, HDL-C % 15 ve trigliserid % 4 artar. Konjuge ekin östrojen (0.625mg vey 1.25 mg) benzer etkiler yapar. Fakat trigliseriddeki yükseliş % 20 kadardır. Sentetik östrojenlerde bu artışlar 2-3 kat daha fazladır. Trigliseridleri ise % 31 artırırlar. Halbuki trigliseridlerdeki artış potmenopozal KKH için risk oluşturur.(13, 34, 47).

Washington üniversitesinde tarafından yapılan randomize bir çalışmada, yaşları 40-60 arasında olan 3 grup hastaya sadece 0.625 mg / gün konjuge ekin östrojen

verilmiş ve 3 aylık tedavi sonrası kontrolde, total kolesterolün % 4-8, LDL-C nin % 12-19 azaldığı, HDL-C nin %9-13, apolipoprotein A-I in % 9-18 arttığını ve HDL-C deki artış başlıca HDL₂ subfraksionuna bağlı olduğunu bulmuşlardır (48).

ERT de istenilen optimal lipoprotein profili, HDL-C de artış (özellikle HDL₂ de), LDL-C ve trigliserid seviyesinde azalma şeklindedir. Whitehead ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışmalarda böyle uygun bir profil elde edilememiştir(49).

Erken menopoza giren hastalarda (30 yaşından önce), kontrol gruplarına göre koroner kalp hastalığının oldukça arttığı gösterilmiştir. Oral olarak verilen östrojen bu riski oldukça azaltmıştır. Oral östrojenler karaciğerde ilk geçiş etkisi yaparlar. Verilen östradiol (E₂) süratle östrona (E₁) dönüşür. Oral tedavi, non oral tedavi yöntemlerine göre, daha yüksek ve daha sabit E₂ ve E₁ plazma düzeyleri sağlar (50). Oral tedaviyle serum estradiol düzeyi 140 pg / ml dir (51).

Oral verilen östrojenler karaciğere etki ederek, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), tiroid bağlayıcı globulin, kortikosteroid bağlayıcı globulin ve renin substrat dahil olmak üzere karaciğer protein sentezini stimüle ederler (52).

Oral östrojen tedavisi temelde üç şekilde uygulanabilir. Ayrıca bu şekiller hekim tarafından modifiye edilebilir.

- 1- Tek başına östrojen tedavisi : Tedavide sadece östrojenler kullanılır. 11). Progesteron verilmez. Bu tedavi şekli genellikle histerektomili hastalarda kullanılır. En çok kullanılan ilaç ise 0.625 mg konjuge ekin östrojendir (3, 11).
- 2- Siklik östrojen progesteron tedavisi : Östrojen replasman tedavisine, östrojenin proliferatif etkilerini ve endometrial yan etkilerini önlemek için progesteron ilavesi, genellikle medroksiprogesteron asetat (MPA) ile yapılır. Ayın 1-25. günleri günde bir adet 0.625 mg konjuge ekin östrojen ve 16-25. günler MPA ilavesi yapılır. İlaç kullanılmayan dönemde hastada çekilme kanaması olabilir(11).
- 3-Sürekli östrojen-progesteron kullanılması : Hastaya sürekli 0.625 mg konjuge ekin östrojenle birlikte, 2.5 mg MPA verilir. Hastaların % 25 inde 6 ay süresince düzensiz kanamalar olabilir(ilk 3 ayda sık), fakat bunların hepsi altı ay sonra kesilir (53, 54). Bazı klinisyenler hafta içi hergün aynı dozlarda tedaviyi sürdürüp, haftasonu (cumartesi, pazar) tedaviye ara vermek şeklinde de tedavi düzenlemektedirler (11, 43, 55).

Non-oral kullanım:

Bu yolla verilen östrojenin karaciğerde ilk geçiş etkileşimi olmadığından östrojenin potansiyel yan etkileri minimum düzeydedir. Oral olmayan yollarla verilen östrojenin postmenopozal östrojen replasman tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır. Fakat lipid ve lipoproteinler üzerine olan etkilerinin değişken olduğu, çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır(34).

Vajinal verilmesi :

Mandel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, konjuge ekin östrojenin 0.3-2.5 mg dozlarında vajinal verilmesi, 4 ay sonra lipid ve lipoprotein profilinde değişiklik yapmamıştır. Fakat 50 mg / gün intravajinal verilen etinilöstradiolün, 24 gün sonra serum trigliseridlerini ve HDL-C ü belirgin olarak yükselttiği ve LDL-C ü azalttığı 1985 yılında Goebelsmann ve arkadaşlarınca gösterilmiştir. Bunun 10 mg etinil östradiolün oral verilmesi ile elde edilen değerlerle aynı olduğu görülmüştür (34).

Konjuge östrojen kremleri 2 hafta süreyle, 1gr / gün intravajinal olarak uygulanır. Sonra haftada 2-3 kez uygulanabilir (11). Vajinal östrojenler buradan emilerek sistemik dolaşıma geçerler ve oral östrojenlerin karaciğer üzerine yaptığı etkilere benzer etkiler yaratırlar (52).

Subkutan ve intramusküler kullanılması :

1984 yılında Farish ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, 50 mg 17 β estradiol içeren subkutan implantlar yerleştirilmesini takiben 4 ay sonra, serum total kolesterolünün % 5, LDL-C nün % 6 düştüğü ve HDL- C ün %7 arttığı gösterilmiştir. 1985 te Sharf ve arkadaşları daha yüksek doz (100 mg) içeren implantlar uygulamışlar ve 14 hafta sonra LDL-C ün %23 azaldığını, HDL-C ün % 32 arttığını göstermişlerdir. Trigliserid düzeyi değişmemiştir. Bu konuda yapılan benzer çalışmalarda lipid profilinin olumlu yönde etkilendiği belirtilmektedir (4, 34, 56).

Perkutan ve transdermal kullanımı :

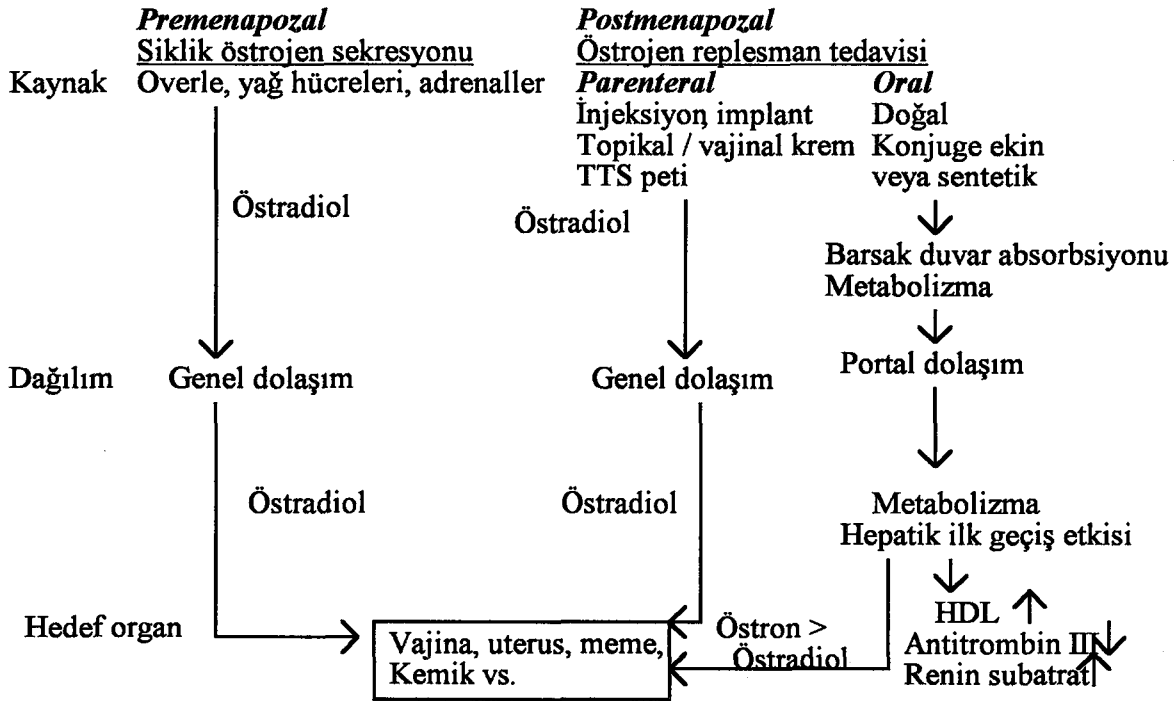
Perkutan östrojen tedavisinin, lipid profili üzerine etkileri konusunda tam bir fikirbirliği yoktur.1983 yılında Basdevant ve arkadaşları 3 mg perkutan östrojen vererek yaptıkları bir çalışmada, 2 ay sonraki kontrollerde serum trigliseridlerinin ve VLDL nin belirgin düştüğünü gösterdiler. 1982 yılında Elkik ve arkadaşları benzer bir

çalışmada aynı etkileri bulamadıklarını vurgulamışlardır. Her iki çalışmada da diğer serum lipid ve lipoproteinlerinde değişiklik gözlememişlerdir. Jensen ve arkadaşları 1987 yılındaki çalışmalarında, tedavinin 6. ayında serum kolesterolünün % 4, LDL-C ün % 8 azaldığı, tedavinin birinci yılında doğru HDL-C ve trigliseridlerde hafif artış olduğunu vurgulamışlardır (34).

25, 50, 100 ve 200 µg östradiol içeren patch lerle transdermal östrojen tedavisinin, kısa dönemde serum lipid ve lipoproteinlerini etkilemediği Chetkowski ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir (34). Yapılan uzun dönem çalışmalarında, transdermal tedavinin kolesterol ve LDL-C i azalttığı fakat HDL ve trigliseridleri etkilemediği savunulmaktadır (13, 52, 57). Fakat İngiltere ve İsveçte yapılan çalışmalarda, oral östrojenin trigliseridleri % 20 artırdığı, transdermal östrojenin ise % 20 azalttığı savunulmaktadır (58).

Whitehead ve arkadaşları tarafından 1987 yılında yapılan bir çalışmada 3 aylık bir tedavi sonrası serum HDL-C seviyesinin arttığı ve LDL-C seviyesinin azaldığı saptanmıştır (59). 50, 100, 200 mg östrojen sağlayan Patchler en çok kullanılanlardır. Kan basıncı, serum renin ve aldosteronu etkilenmezler. Sıcak basmalarına 2-4 haftada etki ederler. Uygulamadan sonra iki saat içinde zirve serum değerine ulaşırlar (52). Transdermal tedavide genel kanı kısa dönemde lipid metabolizmasını etkilemedikleri ve karaciğer ilk geçiş etkisi olmadığından buna bağlı yan etkilerin görülmediği şeklindedir (60).

0.05 mg estradiolün transdermal verilmesiyle elde edilen serum E_2 / E_1 konsantrasyonu, normal menstruasyon gören kadınlarınkine uyumludur. Uygulanan 0.05 mg lık Patchlerle 50.3 pg /ml olan serum E_2 değeri 3 günde 28.2 ye kadar düşer (61). Whitehead ' a göre 50 µg lık Patchlerle serum E_2 değeri 50 pg / ml olmaktadır (51).



Östrojenin hedef dokulara fizyolojik geçişi (premenopozal ve postmenopozal kadınlarda oral ve parenteral östrojen tedavisinin kıyaslanması) (52).

Çeşitli nedenlerden dolayı, transdernal tedavinin oral tedaviye tercih edilmesi gerektiğini savunan kaynaklar vardır. Esasında oral kullanımla daha iyi bir lipid profili elde edildiği hemen herkes tarafından kabul edilmektedir. Östrojenler lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırlar ve belki daha henüz tesbit edilememiş bazı hepatik ve periferik lipid metabolizması değişiklikleri yapmaktadırlar (31).

Oral tedaviyi tercih etmemenin en önemli nedeni, oral östrojenin karaciğerden geçerken yaptığı ilk geçiş etkisidir. Karaciğer metabolizmasının etkilenmesine bağlı olarak renin substratının arttığı, antitrombin III üretiminde azalma meydana geldiği savunulmuştur. Renin substratındaki artışa bağlı olarak hipertansiyon geliştiği söylenmekteyse de, bu kesin olarak ispatlanamamıştır. Antitrombin III de azalma olduğu ve bunun pıhtılaşma mekanizmasını bozduğuda doğrulanamamıştır (4, 31).

E₂ epinefrin ve nor-epinefrin salgılanmasını kontrol eder, vazodilatasyon yaparak kan akımını artırır ve aort atherogenesisini geciktirir. Östrojen arteriyel duvarda bulunan reseptörlerini direkt uyararak vazodilatasyon yapar ve kan akımını artırır.(19, 28, 56).

Östrojen, lokal prostasiklin yapımını artırır. Prostosiklin, bilindiği gibi vazodilatatör ve trombosit agregasyonunu önler. Bu olay koroner damarların daraldığı

veye tıkanığı durumlarda önemlidir. Buna karşın tromboxan yapımını azaltır. Tromboxan trombosit agregasyonunu artıran bir maddedir. İstenilen şekilde bir Prostaglandin / tromboxan dengesini kurması ve kan akımını artırması, östrojenin kardiprotektif etkilerini açıklayabilir (35, 56).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar da, histerektominin koroner kalp hastalığını artırabileceği şeklinde iddialar ileri sürülmektedir. Centerwall, uterusun vazodilatasyon ve platelet agregasyonunu önleyen prostaglandin salgıladığını ileri sürmüştür. Eksojen verilen östrojenin, histerektomi sonrası oluşan bu durumu düzelttiği de araştırıcı tarafından ayrıca vurgulanmaktadır (62).

ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİNİN RİSKLERİ :

Östrojen replasman tedavisinin yararları, potansiyel riskleriyle karşılaştırılmalı ve değerlendirilmelidir. ERT nin kesin olarak riskli olduğu durumlar endometrial karsinom ve kolelithiazisdir. Muhtemel riskleri ise hipertansiyon, glukoz intoleransı, meme kanseri ve tromboflebittir

Kesin riskler:

Endometrium karsinomu: Gerek premenopozda gerekse postmenopozda, progesteron yokluğunda, uzun süreli östrojen etkisiyle, endometrial hiperplazi gelişebilir. Gusberg adenomatöz hiperplazili 256 kadını incelemiş ve bunların %18.5 de birkaç yıl içinde endometrium karsinomu geliştiğini göstermiştir. Bu oran 10 yıl sonra % 30 a çıkmıştır. Adenomatöz hiperplazili kadınlarda, genetik eğilimleri ve östrojen uyarısı sonucunda endometrium karsinomu gelişmektedir (2, 3, 4).

Birçok çalışmada, tek başına verilen östrojenin endometrium kanseri riskini artırdığını bildirilmiştir. Bu risk artışı genellikle, östrojen tedavisinin hem dozu hemde sürüsü ile yakından ilgilidir. Östrojen replasman tedavisi sırasında uterus kanseri teşhis edilen hastaların 5 yıllık sağkalım süreleri % 95 e yaklaşmaktadır (2, 28).

1985 yılında Shapiro ve arkadaşları, östrojenin gerek lokal, gerekse metastatik endometrium kanseri riskini artıracaklarını savunmuşlardır. Bu araştırcılara göre, en az bir yıl östrojen kullanan kadınların, ilacı kestikten sonra, on yıla uzanan bir süre içinde endometrial karsinom riskleri, yüksekliğini korumaktadır (2).

Tek başına östrojen etkisinde, endometrium kanseri gelişmesindeki esas neden, progesteron eksikliğidir. Progesteronlar, östrojen reseptörlerinin yenilenmesini engelleyerek, psödodesidual bir endometrium oluşturarak, estradiolü daha az potent olan estrona dönüştüren estradiol dehidrogenaz enzimini uyararak ve endometriumun dökülmesine neden olarak endometrial karsinoma karşı korumaktadır. Pek çok çalışma ERT ne ilave edilmiş progesteron ile kanser riskinin, hiç tedavi edilmeyen gruba göre daha az olduğunu ortaya koymuştur. (2, 3, 4,12, 34, 43, 54, 63).

Progestin tedavisinin süresi, dozu kadar önemlidir. 5-7 gün süreli progesteron tedavisi, endometrial hiperplaziyi geriye dönüştürmede ve dolayısıyla endometrial kanseri önlemede çoğu kez başarısız kalmıştır. 10 gün süreyle kullanma, tüm endometrial hiperplazilerin % 98 ini geriye dönüştürmektedir. Her ay 13 gün progesteron verilmesi endometrium kanseri riskini hemen hemen sıfıra indirger (2, 64).

İngilterede Dr. Whitehead ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada, transdermal östrojen verilen hastaların hiçbirinde endometrial hiperplaziye rastlanılmamıştır. 3 aylık bir tedaviyi takiben yapılan probe küretajlarda en çok proliferatif endometriuma rastlanılmıştır (51).

Christiansen ve arkadaşlarınca 2 yıl süreyle oral ERT uygulanan (progesteron ilaveli) iki grup hastayı, plasebo grubu ile karşılaştırmışlar, yapılan endometrial biopsilerde, 24 hastada sekretuar endometrium, 13 hastada atrofik endometrium bulmuşlardır. Aynı değerler plasebo grubunda sırayla 1 ve 15 idi (65).

Endometriumun bazı bölgelerinde progesteron reseptörü bulunamayabilir ve bu nedenle tam bir endometrial korunma hiçbir zaman sağlanamayabilir. Yeterli progestin tedavisinin, hastayı her zaman endometrial kanser gelişmesine karşı koruyacağı düşünülmemelidir. Ayrıca progesteronların lipid ve lipoproteinler üzerine östrojenlerin etkilerine zıt etki ettikleri unutulmamalıdır (3, 12).

Östrojen replasman tedavisi gören hastalardaki riskler, dikkatli hasta seçimi, eğitim, periodik muayene ve iyi bir takiple minime indirilebilir. ERT gören hastalar yılda bir kez histolojik ve sitolojik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (13).

Kolelitiazis:

" Boston collaborative drug surveillance program", östrojen kullanmakta olan kadınlarda, safra kesesi hastalığı için göresel riski 2.5 olarak bildirmiştir. Östrojen kullanmayan 45-49 yaşları arasındaki kadınlarda yıllık insidans, 100.000 de 87 iken

tedavi alan hastalarda bu risk 100.000 de 218 dir.Bu artışın nedeni bilinmemektedir. Fakat safra tuzlarında östrojenle oluşan değişimler bundan sorumlu olabilir (2,3).

Olası riskler :

Meme kanseri :

Östrojenin, meme kanserine yol açtığı yolundaki iddialar, bu hormonun farelerde meme tümörünü uyarabilmesinden kaynaklanmaktadır. Meme kanseri, genetik eğilim, endokrin ortam ve çevresel toksinlerin katkısıyla oluşan, çok faktörlü bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çok araştırmada östrojen ile meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ve hatta hiç ilişki bulunamamıştır. Kaufman ve arkadaşları 1610 hasta üzerindeki çalışmalarında, östrojen alan kadınlarda, meme karsinomu için bir risk artışı saptayamamışlardır (2).

Tedaviye progesteron ilavesinin, meme kanseri riskini düşürüp düşürmeyeceği tartışılmaktadır (45). Östrojen-progesteron tedavisi alanlarla, tedavi edilmeyen kadınlar arasında yapılan üç çalışmada, tedavi görenlerde meme kanseri riski daha az bulunmuştur (2, 26). Nachtigall'in çalışmasında 84 hastaya plasebo, 84 hastaya östrojen-progesteron verilmiş ve plasebo grubunda 4 vakada meme kanseri görülürken, hormonal tedavi alan grupta kanser vakasına rastlanılmamıştır (2).

İlaç kullananlarla kullanmayanlar arasında belirgin fark varken, sadece östrojen tedavisi yapılan hastalarla, östrojen-progesteron kullananlar arasında fark bulunamamıştır. Fakat Batı Almanya'da yapılan bir çalışmada, östrojen progesteron kullananlardaki meme kanseri riski (100.000 de 109), sadece östrojen kullananlar veya hiç ilaç kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, çok daha azdı.(2).

Tromboembolizm :

Erkek ve kadında, yüksek dozlu östrojen tedavisi, tromboemboli riskini artırır. Oral kontraseptif kullanarlarda tromboemboli insidansı kullanılan doz ve yaşla ilişkili olarak artar. Laboratuvar bulgularına göre, östrojen kullanan kadınlarda hafif bir hiperkoagülasyon durumu olmaktadır. Östrojen, karaciğer orijinli pıhtılaşma faktörlerinin (II, VII, IX ve X, XII, antitrombin III) sentezini artırır (3, 43). Fakat hiçbir klinik çalışmada, postmenopozal tedavideki hastalarda, tromboflebit veya tromboembolizm oranlarında klinik olarak bir artış gösterilememiştir. Gene de özgeçmişlerinde tromboflebit veya tromboemboli olan hastalarda, östrojen kullanılmamalı veya dikkatli kullanılmalıdır (2, 3).

Hipertansiyon :

Östrojenler normalde hem diastolik hemde sistolik kan basıncını düşürürler. Fakat, duyarlı kişilerde östrojen tansiyonu biraz yükseltebilir. Bunun mekanizmasının da östrojenlerin renin substratını artırması ve buna bağlı renin anjiotensin sistemindeki değişiklikler olduğu zannedilmektedir (3, 52, 38, 58).

Üçüncü Stanford komitesinde, sadece östrojen kullananlarda, kan basıncının yükselmediği, fakat östrojen-progesteron kullananlarda, kullanmayanlara göre sistolik kan basıncının yükseldiği savunulmuştur. Bu konunun açığa çıkarılabilmesi daha çok araştırmaya gereksinim vardır (38). Transdermal verilen östrojen kan basıncını yükseltmez (17).

Oral kontraseptif kullananlarda hipertansiyon riskinin arttığı gösterilmesine karşın, ERT kullanan hastalarda böyle bir etki gösterilememiştir. ERT de kan basıncı artışlarına pek rastlanılmamasına rağmen, tedavideki hastalar bu yönden kontrol altında olmalıdırlar (2).

Glukoz intoleransı :

ERT nadiren diabetin ortaya çıkışını hızlandırır. Östrojenler pankreasa tropik etki yapar ve insülin salgısını artırır. Bu insülinotropik etkiye rağmen, çok sayıda çalışma, östrojen alan kadınlarda, glukoz toleransının bozulduğunu göstermektedir. Genellikle, östrojen-progesteron tedavisi, karbonhidrat metabolizmasında belirgin veya uzamış anormalliklerine yol açmaz ve östrojen replasman tedavisi için, diabet bir kontrendikasyon oluşturmaz (2, 35). Oral kontraseptif kullanan hastalarda glukoz toleransının bozulduğu, bunda östrojen komponentinden değil, progestin içeriğine bağlı olarak meydana geldiği vurgulanmıştır. Sadece östrojen kullanıldığında, insülinin reseptörüne bağlanmasının artarak glukoz toleransının düzeldiği savunulmaktadır (35).

Diğer yan etkiler :

Östrojen tedavisinin postmenopozal semptomları önleyebilmesi için yüksek dozlarda kullanıma gereksinim duyulabilir (Özellikle sigara içen hastalarda. Çünkü sigara östrojenin biyoyaralanımını azaltır). Fakat bunda ilacın yan etkilerini artıracığı açıktır. Mastalji, memelerde dolgunluk hissi, sıvı retansiyonu, kilo artışı ve ağır kanamalar gibi yan etkiler olabilir (31, 66). En sık meme gerginliği ve çekilme kanaması

görülür (54, 57). Ayrıca transdermal tedavideki hastalarda patch in yapıştırıldığı yerde kızarıklık olabilir. Ultravioleye maruz kalırsa bu bölgede pigmentasyon artışı olur. Topikal östrojen, pigmentasyon artışı yapar (54).

ÖSTROJEN KULLANIMININ KONTRENDİKASYONLARI :

1- Östrojen replasman tedavisine mutlak kontrendikasyonlar :

- Varlığı bilinen veya şüphe edilen östrojene bağımlı neoplaziler
- Nedeni teşhis edilememiş genital kanamalar.
- Aktif tromboflebit veya tromboemboli hikayesi
- Aktif karaciğer hastalığı
- Gebelik varlığı veya şüphesi

2- Östrojen replasman tedavisine nisbi kontrendikasyonlar :

- Östrojene bağımlı tromboflebit öyküsü
- Uterus leiomyomları
- Hipertansiyon
- Glukoz intoleransı

ERT DE PROGESTİN KULLANIMI

Progestinler 21 C lu steroid bileşiklerdir. Androjenlerle birlikte antiöstrojenik olarak kabul edilmektedirler. Östrojen resptörlerinin konsantrasyonunu azaltırlar. Doğal ve sentetik (testesteron türevleri) olmak üzere iki tür olarak jinekolojik amaçlı kullanılmaktadırlar (13).

Östrojen replasman tedavisi gören ve uterusu olan hastalara progestin ilavesi yapılması hemen hemen herkes tarafından kabul edilmektedir. Fakat kullanılacak progestin türü ve dozu oldukça önemlidir. Progestinler lipoprotein metabolizması üzerine, östrojenlerin etkilerine zıt yönde etki ederler. HDL yi azaltır, LDL yi artırır (55, 51). Bu da östrojenlerin atheroskleroz üzerine olan etkilerini azaltır. Bu etki özellikle sentetik progestinlerde (Noretisteron, noretindron) oldukça belirgindir. Bu yüzden ERT de doğal progestinler (Medroksiprogesteron astat, didrogesteron) daha çok tercih edilmektedir (67). Östrojenin endometrium üzerine olan etkilerini önleyen, fakat hastaya en az yan etkisi olabilecek progestin dozlarının araştırılması, halen güncel bir araştırma konusudur(2, 3, 13, 33, 58, 68).

Progestinlerin lipid metabolizması üzerine olan olumsuz etkileri, düşük doz progestin kullanımında ve yeni üretilen progestinlerde (Norgestimate, gestodene, desogestrel) minimum düzeye indirilmiştir (28).

Washington üniversitesinde yapılan randomize bir çalışmada 3 ay ERT de olan hastalara progestin ilavesi (13-25. günler) yapıldığında, aynı hastalarda progestin verilmeden sadece östrojen verilerek elde edilen lipid profilindeki değerlere göre, HDL-C %14 -17, HDL2 -C % 22 -37 ve apolipoprotein A-I % 11 -15 daha az bulunmuştur. LDL -C kolesteroldeki düşüş % 7-12 (sadece östrojenle düşüş % 12-19) olmuştur. Bu da progestinlerin lipid profilini istenilmeyen yönde etkilediklerini göstermektedir (48).



MATERYEL VE METOD

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 1. 4. 1993 - 1. 12. 1993 tarihleri arasında başvuran, yaşları 34 - 65 arasında (ortalama 46.0 ± 7.1) olan 70 postmenopozal ve 23 premenopozal hasta çalışmaya alındı. Postmena-pozal hastalar en az 6 aydır adet görmemiş ve menopozal dönemde oldukları kesinleşmiş hastalardı. Premenopozal hastalar ise normal olarak adet gören hastalardı. Postmenopozal hastaların 41 i çeşitli nedenlerden dolayı total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi operasyonu geçirmiştir.

Postmenopozal hastalardan 17 olgudan oluşan ilk gruba, 3 ay süreyle transdermal östrojen (Estraderm TTS 50 μg / gün) verildi. 33 kişiden oluşan ikinci gruba oral konjuge estro- jen (Premarin 0.625 mg / gün) verildi. Her iki gruba progestin (tercihen doğal progestin, MPA) ilavesi yapıldı. Üçüncü ve dördüncü grup hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Üçüncü grup postmenopozal dönemde olan ve östrojen replasman tedavisi verilmeyen gruptu. En son grup ise normal menstruel fonksiyonları olan hastalardı.

Hastaların hepsinde kan lipid ve lipoprotein düzeyleri biokimyasal yöntemlerle tesbit edildi. Premenopozal hastalar ve postmenapozal olup ERT tedavisi almayan hastalar, kan lipid ve lipoproteinleri için diğer hastalara referans olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, boy, kilo, sigara ve alkol alışkanlıkları, eksersiz yapıp yapmadıkları ve posmenopozal şikayetleri kaydedildi. Her iki tedavi grubundaki hastalara özel bir diyet uygulanmadı. Östrojen replasman tedavisinin sistolik ve diastolik tansiyon üzerine olan etkileri ile kan glukozu değişiklikleri belirlendi.

Trigliserid düzeyleri Trigli-cinet 2 kitleri kullanılarak, kolestrol miktarları Fast Cholesterol kitleri ile, serum HDL oranları ise CHOL-HDL kitleri kullanılarak tesbit edildi. Kitlerin hepsi Coulter CPA otoanalizatörde çalışıldı.

LDL kan düzeyleri yukarıdaki sonuçların elde edilmesinden sonra Friedwald formülü ile hesaplandı (69).

LDL= kolesterol - (trigliserid + HDL) formülü ile hesaplandı.

5

Sonuçlar, NCSS (Number Cruncher Statistical System, Utah) istatistik programı ile değerlendirildi. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplararası fark Mann-Whitney testi, grup içi farklılıklar Wilcoxon testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışma 23 premenopozal ve 70 postmenopozal, toplam 93 olgu üzerinde prospektif ve karşılaştırmalı olarak yapıldı. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Premenopozal hastalar normal adet gören hastalardı. Postmenopozal hastalardan 20 kişilik gruba östrojen verilmedi. Bu grup ile premenopozal grup kontrol grubu olarak kullanıldı. Postmenopozal 33 hastaya oral östrojen ve 17 hastaya transdermal östrojen verildi. Hastaların, yaş, menopozy yılı, boy, kilo, BMI (Body mass index), alışkanlıkları ve TAH + BSO geçirip geçirmedikleri tablo 1 de gösterilmektedir.

	POE (n = 33)	TDE (n = 17)	KG1 (n = 20)	KG2 (n = 23)
yaş	45.65±6.91	46.5±8.39	52.84±7.14	39.2±6.23
menopoz yılı	2.9±3.55	3.3±4.52	8.3±5.24	-----
boy	156.6±6.52	154.9±7.04	156.6±6.68	154.4±4.05
kilo	67.0±9.57	67.8±11	67.9±13.01	62.9±10.4
body mass indeks	27.4±4.6	28.7±4.83	27.7±5.03	26.3±4.06
alışkanlık	2 /33 (% 6.06)	0 /17 (% 0)	1 /20 (% 5)	2 /23 (% 8.6)
TAH+BSO	25/33 (% 75.7)	8 /17 (% 47)	8 /20 (% 40)	-----
Vazomotor sempt.	26/33 (%78.7)	10/17 (% 58.8)	6 /20 (% 30)	-----

POE- postmenopozal dönemde oral östrojen kullanan grup

TDE- transdermal östrojen kullanan grup

KG1- postmenopozal dönemde ilaç kullanmayan grup

KG2- premenopozal dönemdeki grup

Tablo1-Hastaların yaş,menopoz yılı,boy, kilo,BMI alışkanlıkları ve TAH+BSO durumu

Oral östrojen kullanan gruptaki hastaların yaşları ile transdermal östrojen kullanan grup arasında ve premenopozal dönemdeki hastalar arasında anlamlı fark yoktu (Z = 0.171, P = 0.863). Postmenopozal olan fakat östrojen replasmanı başlanmayan kontrol grubu olguların yaşları ise anlamlı olarak büyüktü (Z = 2.345, P = 0.019).

Östrojen kullanan her iki grup hastanın menopoz süreleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($P = 0.863$, $Z = 0.171$). Fakat tedavi yapılmayan hastaların menopoz süreleri her iki gruba göre (transdermal ve oral) anlamlı derecede uzun bulundu ($Z = -1.966$, $P = 0.049$; $Z = -3.130$, $P = 0.001$).

Bütün hastaların, kilo, boy, BMI yönünden anlamlı farkları yoktu. Gruplar arasında alışkanlıklar (alkol, sigara) yönünden anlamlı fark yoktu. Transdermal östrojen kullanan gruptaki hastaların % 70.8 i, oral östrojen kullananların % 75.8 i, östrojen kullanmayan kontrol grubunun ise % 40 ı TAH+BSO operasyonu geçirmişlerdi.

Östrojen replasman tedavisi gören hastaların kan lipid ve lipoprotein değerlerinde meydana gelen değişiklikler tablo - 2 de gösterilmiştir.

	POE (n = 33)	TDE (n = 17)
Trigliserid 1	136.5±57.8	164±58.92
Trigliserid 2	147.7±70.7	133.1±41.1
Kolesterol 1	214.9±43.8	218.7±43.7
Kolesterol 2	199.48±37	219.2±29.7
HDL 1	48.4±90	49.7±10.2
HDL 2	57.2±15.5	52.1±10.7
LDL 1	132.96±39.5	131.4±35.8
LDL 2	115.6±34.5	134.0±32.9

1- Tedavi öncesindeki değerler.

2- Tedavi sonrası değerler

Tablo -2 Tedavi gören hastalardaki lipid ve lipoprotein değişiklikleri.

Tedavi gören hastaların kan lipid ve lipoprotein düzeyleri incelendiğinde 3 aylık bir tedavi sonrası transdermal verilen östrojenin, serum kolesterol ($Z = 0.232$, $P = 0.816$), trigliserid ($Z = -1.590$, $P = 0.111$), HDL ($Z = 0.340$, $P = 0.732$) ve LDL ($Z = 1.817$, $P = 0.069$) seviyelerinde yaptığı değişiklikler anlamlı değildir. Tedavi lipid profilini etkilememiştir.

Oral verilen konjuge östrojenin 3 aylık kullanımını ise serum lipid profilini, tedavi başlangıcındaki değerlere göre olumlu yönde etkilemiştir. Kan trigliseridleri değişmemiştir ($Z = 0.841$, $P = 0.4001$). Kolesteroldeki ve LDL deki azalmalar istatistiksel

olarak anlamlıydı ($Z = -2.271$ $P = 0.0231$, $Z = -2.537$ $P = 0.0112$). Yine HDL deki artış anlamlıydı ($Z = 3.126$ $P = 0.001$).

Östrojen replasman tedavisi yapılan gruplardan, transdermal östrojen verilen grubun sadece trigliseridleri tedavi öncesi değere göre % 19 azalmış, kolesterol, LDL, HDL değerleri birbirine çok yakın değerlerde bulunmuştur. Konjuge ekin östrojen verilen grupta ise, kan trigliseridi % 8, HDL % 18,1 artmış olarak, kan kolesterolü % 7, LDL % 13 azalmış olarak bulundu.

Tüm grupların kan lipid düzeyleri incelendiğinde, adet gören hastaların tüm lipid ve lipoproteinlerinin, oral östrojen kullanan hastalardan istatistiksel bir farklılığı yoktur. Transdermal tedavi görenlerde lipid profili olumlu yönde değişmediği halde, normal adet gören kadınlardaki değerlerden anlamlı bir farklılık göstermiyordu. TTS kullanan ve normal adet gören premenstruel hastalarla, postmenopozal tedavisiz hastalar karşılaştırılırsa, postmenopozal hastalarda HDL deki azalış önemli derecede anlamlı idi ($Z = 2.516$ $P = 0.011$). Kolesterol, trigliserid ve LDL deki değişiklikler anlamlı bulunmadı ($Z = -0.427$, $P = 0.668$; $Z = -0.427$, $P = 0.486$; $Z = 0.927$, $P = 0.353$). Oysaki oral östrojen kullanan hastalarla, postmenopozal hastalar karşılaştırıldığında, sadece trigliseridler anlamlı olarak değişmedi ($Z = -0.921$, $P = 0.356$). Kolesterol ve LDL anlamlı derecede azdı ($Z = -2.232$, $P = 0.0256$; $Z = -2.299$, $P = 0.0215$). HDL miktarında yine anlamlı derecede yüksekti ($Z = 3.895$, $P = 0.0001$). Tablo 3 de gösterilmiştir.

	POE (n = 33)	TDE (n = 17)	KG1(n = 20)	KG2 (n = 23)
Trigliserid	147.7±70.7 *	133.1±41.1 *	154±76.6 *	126.3±60.9 *
Kolesterol	199.5±37 **	219.2±29.7 *	224.8±45.8*	213.3±52.8*
HDL	57.2±15.5**	52.1±10.7**	42.2±9.2 **	58.3±14.1**
LDL	115.6±34.5 **	134±32.9 *	146.6±45 **	124±46.6*

* = $P > 0.05$

**= $P < 0.05$

Tablo - 3 Tüm hasta gruplarının tedavi sonrası ortalama lipid, lipoprotein değerleri ve farklılıkları

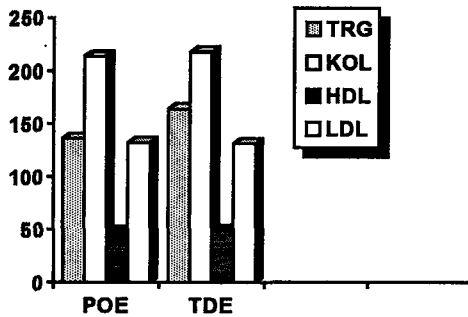
Tedavi öncesinde, oral östrojen replasman tedavisi başlanan hastaların % 63.7 sında postmenopozal vazomotor semptomlar vardı. Bu oran transdermal östrojen

verilen hasta grubunda % 70.6 idi. Tedavi sonrası bu şikayetlerde meydana gelen düzelme oranları, konjuge ekin östrojen alan grupta % 96.7, TTS alan grupta % 93.7 oldu.

Tedavi süresince histerektomi olmamış hiçbir hastada uterin kanama veya diğer bir jinekolojik patoloji saptanmadı. Belirgin bir yan etki nedeniyle tedaviyi kestiğimiz hasta olmadı. Hiç bir hasta grubunda sigara içilmesi lipid profilini etkileyecek düzeyde değildi. Hastalarda alkol kullanan olmaması ve günlük aktivite dışında herhangi bir eksersiz programı uygulanmaması nedeniyle bunların lipid profili üzerine etkili olabileceği düşünülmedi.

Replasman tedavisindeki her iki grup hastada tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerde belirgin bir kilo artışı ve dolayısıyla BMI lerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Tedaviye aldığımız hastaların, tedavi öncesi ve sonrası açlık kan şekerleri, diastolik ve sistolik tansiyonları ve nabızları kaydedildi. Tüm bu parametreler de istatistiksel olarak anlamlı olan bir değişiklik gözlenmedi.

Grafik 1 - de ERT gören hastaların tedaviye başlamadan önceki trigliserid, kolesterol, HDL ve LDL oranlarını görmekteyiz.

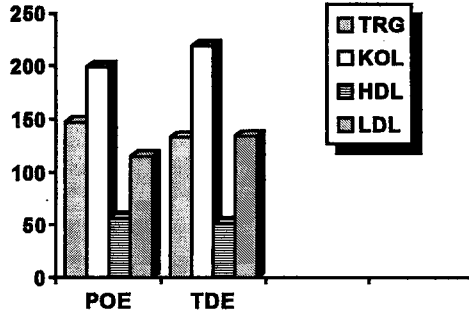


POE : Oral östrojen kullanan grup

TDE : Transdermal östrojen kullanan grup

GRAFİK 1 -Östrojen tedavisine alınan hastaların tedavi öncesi lipid profili

Grafik 2 - de östrojen replasmanı kullanılan hastaların trigliserid, kolesterol, HDL ve LDL seviyeleri görülmektedir.

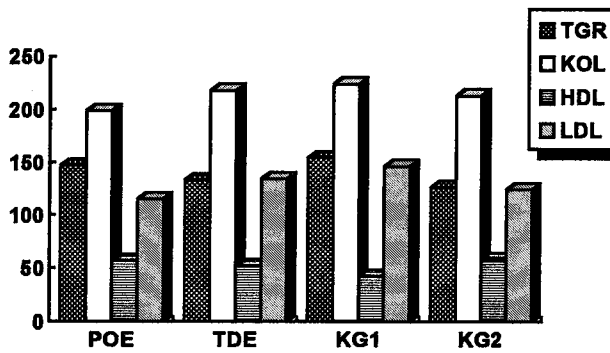


POE : Oral östrojen kullanan grup

TDE : Transdermal östrojen kullanan grup

GRAFİK 2 - Östrojen tedavisine alınan hastaların tedavi sonrası lipid profili

Grafik 3 - te östrojen replasman tedavisindeki hastaların, premenopozdaki hastaların ve postmenopozal hastaların kan lipid profili görülmektedir.



POE : Oral östrojen kullanan grup

TDE : transdermal östrojen kullanan grup

KG1 : Posrmenopozal grup

KG2 : Premenopozal grup

GRAFİK 3 - ERT alan, postmenopozal ve premenopozal hastaların kan lipid profili

TARTIŞMA

Postmenopozal dönemde, kan östrojen seviyeleri gittikçe azalır. Östrojen seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak hastada önemli sorunlar görülmeye başlar. Bu sorunların başında kardiovasküler hastalıklardaki artış, osteoporoz ve buna bağlı gelişen kırıklar önemli bir yer tutar. Bunların yanısıra hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve onları sosyal yönden sıkıntıya sokan, hatta psişik durumlarını bozan rahatsızlıklar ortaya çıkabilir. Bunların bir kısmı östrojenin direkt azlığına bağlı olan atrofi bulgularından gelişir. Diğer bir kısmı da postmenopozal hormonal değışikliklere bağlı olan, vazomotor semptomlar ve postmenopozal sendromdur.

Kardiovasküler hastalıklar günümüzde halen ölüm sebebi olarak ilk sırayı almaktadır. Amerikan istatistiklerine göre, kardiovasküler hastalıklardan (50-74 yaşları arasındaki ölümler) ölen hasta sayısı, tüm kanserlerden ölenlerin yaklaşık iki katıdır. Yılda 130.000 kadın kardiovasküler hastalıklardan, 750 kadın ise osteoporozla bağlı kalça kırığı ve buna bağlı komplikasyonlardan ölmektedir (43).

Günümüzde yapılan pekçok araştırmaya göre, postmenopozal hastalarda artma eğilimi gösteren kardiovasküler hastalık riski, östrojen replasman tedavisiyle yaklaşık % 50 -75 oranında azaltılabilmektedir.

Postmenopozal östrojen replasman tedavisi, kardiovasküler hastalıkları ve osteoporozu önlediğı gibi, vazomotor semptomları ve genital bölge atrofisine bağlı semptomları da önleyerek hastalara önemli derecede yaşam kolaylığı sağlamaktadır. Östrojen replasman tedavisinin kardiovasküler hastalıkları azalttığı ve kemik mineral kaybını geciktirdiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur.

Östrojen replasman tedavisi, kardioprotektif etkilerini, kan lipid profilini olumlu yönde etkileyerek yaptığı gibi, damarlarda bulunan östrojen reseptörlerine (özellikle aorta ve koroner damarlar) direkt etki ederek, trombosit agregasyonunu azaltarak ve prostosiklini artırarak da yaparlar (35, 62). Verilen östrojen, postmenopozal dönemde azalan HDL- C ve artan LDL- C düzeylerine etki eder. HDL-C ü artırırken, LDL-C ü azaltır. Lipoproteinlerdeki bu değışiklikler, özellikle HDL-C deki artış kardioprotektif etkileri sağlar.

Total kolesterol / HDL oranının >4.5 veya LDL nin 150 mg/dl den fazla olduğu olgular kardiovasküler hastalık yönünden yüksek risk altındadır. Total kolesterol / HDL oranının 4.5 den az olduğu ve LDL miktarının 130 mg / dl nin altında olduğu olguların riski azdır (40).

Östrojen replasman tedavisi en az 10-12 yıl sürmelidir. Replasman tedavisine ara verilmesi lipid profilinin eski değerlerine dönmesine sebep olduğu gibi, kemik mineral yoğunluğundaki azalışta öncekinden daha hızlı bir şekilde devam etmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada, biz de östrojen replasman tedavisinin kan lipid profiline olan olumlu etkilerini tesbit ettik. Fakat bu olumlu etkiler sadece oral konjuge ekin östrojen kullanan hastalarda tesbit edildi. Transdermal östrojen kullanan grupta sadece trigliserid düzeyinde bir azalma görüldü. Transdermal tedavide önemli bir değişiklik olmamasına rağmen, hem oral hemde transdermal östrojen kullanan grupta lipid profili, grafik -3 te de görüldüğü gibi, hiç tedavi almayan gruba göre oldukça iyi durumdadır. Bu özellikle HDL ve LDL de belirgindir. Yani, tedavi görmeyen olgular-daki ortalama HDL (42.2±9.12 mg / dl), oral östrojen (57.2±15.5 mg / dl) ve transdermal östrojen (52.1±10.7 mg / dl) grubundaki hastaların değerlerinden oldukça düşüktür. Bu da östrojen replasman tedavisinin, lipid profilini olumlu yönde değiştirdiğini veya postmenopozal dönemde kötüye gidişini engellediğini göstermektedir.

Transdermal östrojen alan olgularda total kolesterol / HDL oranı 4.1 dir. LDL miktarı ise 131.4±35.8 mg / dl dir. Aynı oranlar oral östrojen grubu için 3.49 ve 115.6±32.9 mg / dl dir. Menopozal grubun değerleri ise 5.33 ve 146.6±45.1 mg / dl dir. İlk değer 4.5 ve LDL nin 130 mg / dl nin üzerindeki olgular kardiovasküler riskteki olgular olarak değerlendirileceğinden, tedavi grubunun bu risk grubundaki olgular oldukları açıkça görülmektedir.

Östrojen replasman tedavisi verilen gruplarla, normal adet gören hastaların kan lipid profili arasında, GRAFİK 3- de görüldüğü gibi, anlamlı bir fark görülmemesi, östrojen replasman tedavisinin gerekliliğini birkez daha gösterdiği kanısındayız.

Yaptığımız bu çalışmada, transdermal östrojenin kan lipid ve lipoproteinleri üzerine olan etkileri literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu çıkmıştır. Whitehead ve arkadaşlarınca yapılan çalışmalarda, transdermal östrojen replasman tedavisinin lipid profili üzerine olan etkileri (HDL -C yükselmesi ve LDL -C azalması) bizim çalışmamızda görülmedi (59). Bir çok çalışmada ise transdermal tedavinin etkin olabilmesi için en az 6 ay- 1 yıllık bir süreye gereksinim olduğu vurgulanmaktadır (43). Trans-

dermal östrojenlerin lipidler ve osteoporoz üzerine olan etkilerinin tam olarak görülebmesinin ancak tedavinin 2. yılı sonuna kadar görülebileceği savunulmaktadır.

Oral konjuge östrojen grubumuzun sonuçları da literatürle uyumlu çıkmıştır. Bizim grubumuzdaki trigilseritlerdeki artış literatürde verilen rakamların altında olmuştur. Literatürde % 20 - 30 verilen bu oran bizim çalışma grubumuzda % 8 bulunmuştur. Yine HDL deki artış literatürdekinden daha yüksektir. Literatürde % 9-13 olan bu değer (48), bizim çalışmamızda % 18 bulunmuştur. Bu bulgular bizim çalışma grubumuzun daha avantajlı bir profile sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum beslenme farklılığıyla ve bizim hasta grubumuzda, lipid profilini etkileyen alışkanlıkların (alkol, sigara vs.) etkin düzeyde olmamasına bağlı olabilir.

Çeşitli gelişmiş ülkelerde, paramedikal nedenlerden dolayı östrojen replasman tedavisi oranı, %4 - 40 arasında değişen oranlarda kullanılmaktadır. Ortalama tedavi süresi ise ülkelerin çoğunda 6ay ile 3 yıl kadardır. ERT sadece yaşam kalitesini yükseltmekle kalmayıp, ömrüde uzatmaktadır. Bu durum yaşlı kadın sayısını artırdığı için replasman tedavisi daha önem kazanacaktır. Maliyeti bir yana bırakılırsa, faydalarının daha iyi anlaşılması ve daha iyi anlatılmasıyla, ERT nin gelecekte çok yaygınlaşacağı sanılmaktadır (28).

Klimakteriumdaki kadın sayısı hızla artmaktadır. Bunda en önemli etken yaşam standardının yükselmesi ve insan ömrünün uzamasıdır. Dolayısıyla günümüz kadını hayatının yaklaşık 1 / 3 ni postmenopozda geçirmektedir. Yapılan birçok çalışma hormon replasman tedavisinin, yaşam kalitesini yükselttiğini göstermektedir. Dolayısıyla, postmenopozal dönemde kardiovasküler hastalık riskinin gittikçe arttığı bu dönemde östrojen replasman tedavisi ile bu risk azaltılabilir. Fakat ERT nin yeterince yaygınlaştırılmaması, bu konuda daha çok çalışılması gerektiğini ortaya koymaktadır(28).

Kardioprotektif amaçla verilecek östrojenlerin, postmenopozal osteoporozu da önlemesi ikincil bir kazanç olacaktır. Bu dönemde meydana gelen kırıkların ve bu postmenopozal kırıklara bağlı komplikasyonların tedavi güçlüğü ve yapılan harcamalar bir yana, hastaların çektiği acılar ERT ile önlenebilir.

Postmenopozda östrojen verilmesi atrofi bulgularını önleyecektir. Dolayısıyla atrofünün neden olduğu ve hastanın mutsuz bir hayat sürmesine sebep olacak patolojiler (stress inkontinans, dispareni ve dolayısıyla cinsel soğukluk vs.) olmayacak ve hasta rahat bir yaşam sürdürecektir. Aynı durum, hastaların en çok şikayet ettikleri vazomotor semptomlar (ateş basmaları, terleme gibi) ve uyku düzensizliklerinden,

demansta artışa, hatta ruhi durumda bozulmaya kadar varabilen postmenopozal sendrom bulguları içinde geçerlidir. ERT bütün bunların gelişimini önleyecek, en azından gelişim sürecini geciktirecektir.

ERT ne başlamadan önce hastada herhangi bir kontrendikasyon önemlidir. Östrojenin yan etkileri iyi değerlendirilmeli ve hastaların kontrolleri belli aralıklarla yapılmalıdır. Histerektomi olmamış hastaların tedaviye başlamadan önce histolojik ve sitolojik kontrolden geçirilmeli. Aynı Őey tedavi süresince yılda bir yapılmalıdır. Histerektomi olmamış hastalara progestin eklenmelidir (13).

Amacımız, kadın organizmasının büyük bir değişim içinde olduğu bu dönemde, kişiye olumsuz Őartlara itecek ve onu mutsuz edecek bu ortamdan korumak, mutlu bir yaşam sürmesine yardımcı olmaktır. Kanımız, herhangi bir kontrendikasyon yoksa, bunun postmenopozal ERT ile sağlanabileceği Şeklindedir. Kontrendikasyonu olan hastalara diğer yardımcı tedavi yöntemleri önerilmelidir. Kontrendikasyon olmadığı halde, ERT ne başlanılmaması, bu hastaların maruz kalacağı risklere ortak olmaktır.

SONUÇLAR

Bu prospektif ve kontrollü çalışmada, postmenopozal dönemde, östrojen replasman tedavisi yapılan olguların kan lipid ve lipoprotein düzeylerinin, replasman tedavisi yapılmayan olgulara göre olumlu yönde değiştiği gösterilmiştir. Postmenopozal olgularda, östrojen azlığına bağlı olarak lipid ve lipoprotein değerlerinde ateroskleroza gidiş yönünde bir artış vardır. Tedavi sonucu özellikle HDL yüksek ve LDL düşük bulunmuştur. Kardiovasküler hastalıkların önemli bir ölüm sebebi olması nedeniyle, bu olgulara menopozun hemen başlangıcında ERT başlanmalıdır. Bu herhangi bir yoldan olabilir. Fakat gerek literatürdeki ve gerekse bizim çalışmamızda oral yolun daha iyi bir lipid ve lipoprotein profili sağladığını görülmektedir.

Östrojen replasman tedavisinin ne kadar süreceği henüz belli değildir. Bu ilerde kazanılacak tecrübelerle açıklık kazanacaktır. Şu an için bunun 10 yıldan az olmamasının doğru olacağı düşünülmektedir.

ÖZET

Prospektif ve kontrollü olarak yaptığımız bu çalışmada, 1. 4. 1993 - 1. 12. 1993 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum anabilim dalına başvuran 93 olgu değerlendirildi. Olgular 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba oral konjuge ekin östrojen, ikinci gruba transdermal östrojen verildi. Üçüncü grup olgular replasman tedavisi almadılar. Dördüncü grup ise premenopozal normal adet gören olgulardı.

Olguların kan trigliserit, total kolesterol, HDL-C ve LDL-C seviyeleri bakıldı. Oral östrojen alan grupta kan kolesterol ve LDL-C seviyesinde azalma, HDL-C seviyesinde artma saptandı. Trigliserid seviyesi anlamlı değişmedi. Transdermal östrojen alan grupta ise anlamlı bir değişim olmadı. Her iki grubun değerleri ile premenopoz grubun değerleri arasında da fark yoktu. Her üç grubun değerleri, postmenopozal tedavi görmeyenlerden (özellikle HDL-C ve LDL-C değerlerinde) anlamlı derecede farklı idi ve olumlu bir profil vardı.

Sonuç olarak postmenopozal dönemde kontrendikasyonu olmadıkça, östrojen replasmanının kardiovasküler hastalıklar yönünden yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- **Brenner Paul F.** The Menopausal Syndrome. *Obstetrics & Gynecology* 72 (suppl V) V : 6-11 1988
- 2- **London Steve N. Hamond Charles B.** Klimakterik dönem. In: Scat James R. Disai Philip J. Hammond Charles B. Spellacy William N. eds Danforth obstetrics & Gynecoly. 6 th edit. Pensylvania. J. B. Lippincot company 1990 pp 1037-1064.
- 3- **Kuller Lewis H. Meilahn Elaine N. Gutai J. et al.** Lipoproteins, Estrogens the Menopause. In : Korenman Stanley G. eds The Menopause. Serono Sympozia Norwell, Massachusetts, 1990 pp 179-197
- 4- **Speroff L. Glass Robert H. Kase Nathan G.** ed. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, 1 - 50
- 5- **Mann David R. Kenneth G. Gould G. et al.** A Potential Primate model for Bone Loss Resulting from Medical oophorectomy or Menopause. *J. Clinical endocrinology and Metabolism* 71 : 105-110, 1990
- 6- Parsons A. The menopause - rationale for therapy. In: Birdwood G, Transdermal estrojen replacement for menopausal women. first edit. Bern. Hans huber publishers, 1988 pp 9-14
- 7- **Simmer H. H. Süß J.** Oestrogenforschung 1844-1948 Vom Postulat eines Weiblichen Sexualhormons zur Isolierung und Synthese der drei klassischen Oestrogene Eine kommentierte Bibliografie - 4, Teil Der Frauenarzt 34 : 561 - 574
- 8- **Weinstein L. Bewtra C. MB, et all.** Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J obstet Gynecol.* 162 : 1334-1342, 1990
- 9- **Plunket ER, Wolfe BM, (Oxon) BCh.** Prolonged effects of novel, low-dosage continuous progestin - cyclic estrogen replacement program in menopausal women *Am J Obstet Gynecol* 166: 117-121, 1992
- 10 - **Arısan K.** Kadın hastalıkları. İstanbul. Çeltüt matbaacılık ve tic. A. Ş, 1983, pp 109 - 128
- 11 - **Friedes JS.** The Menopause. In : Braun JS, Crombleholme WR, eds. Handbook of Gynecology & Obstetrics. First edit. Connecticut. Appleton & lange 1992 pp 142-150
- 12 - **Judd H.** Menopause & Postmenopause . In : Pernoll ML, Benson RC, eds Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. 6 th edit. Conecticut. Appleton & lange 1987 pp 959-978
- 13 - **Aksel S.** Menapozda Östrojen ve Progestin tedavisi. In : Atasü T. Şahmay S. eds Reprodüktif endikronoloji. ilk baskı. İstanbul. Logos yayıncılık 1990 pp 437- 449
- 14 - **Jaffe R.** The Menopause And Perimenopausal Period Jaffe R.Yen S. ed. reproductive Endocrinology.3 th edit. Philadelphia, W. B. saunders Company, 1991 pp 689-408

- 15 - **Babuna C.** Menapoz Sendromu. In : Atasü T. Şahmay S. Reprodüktif Endikronoloji. İlk baskı. İstanbul. Logos yayıncılık 1990 pp 437-442
- 16 - **Whitehead MI.** The development of transdermal estradiol therapy. In : Whitehead MI. Schenkel L. ed. Transdermal Hormon Replacement. Long -Term effects. New Jersey NJ, The Parthenon Publishing Group inc. 1990 pp 1-22.
- 17 - **Kerzel C. Keller PJ.** Multicentre Study of A Transdermal Therapeutic System for Oestrogen Replecement Therapy of Climacteric Symptoms. *Geburtsh. u Frauenheilk.* 47 (8) : 565 - 568, 1987
- 18 - **Judd HL.** Psychological Consequences of Ovarian failure. In Korenman SG. eds The Menopause Sereno symposia Norwell, Massachusetts 1990 pp 25 - 32.
- 19 - **Ettlinger B.** Estrogen Replacement Therapy Symposium : Introduction *Obstet and Gynecol.* 72 (Suppl V) V : 1- 5 1988
- 20 - **Ryan PJ. Harrison R. Blake GM. et al.** Compliance with hormone replecement therapy (HRT) after screening for post menopausal osteoporosis. *Br J Obstet Gynecol* 99: 325- 328, 1992
- 21 - **Mona M. Shangold MD.** Exercise in the Menopausal Women. *Obstet Gynecol* 75 (Suplement IV) IV : 53 - 57 1990
- 22 - **Garnett T. Studd J. Watson N. et al.** The Effects of Plasma Estradiol Levels on Increases in Vertebral And Femoral Bone Density Folloving Therapy With Estradiol And Estradiol With Testosterone Implants. *Obstet Gynecol* 79: 968 - 972, 1992
- 23 - **Cummings SR.** Prevention of osteoporotic fractures : What We need to know. In : **Christiansen C,** eds *Balliere's Clinical Obsretrics and Gynecology.* Single edit. London. Balliere - Tindall W. B. Saunders Publisher 1991 pp 935 - 942.
- 24 - **Marslew U. Overgard K. Riss BJ. Christiansen C.** Two new kombinations of Estrogen and Progestogen for prevention of menopausal Bone Loss: Long - Term effect on Bone , Calcium and Lipid Metabolism, Climacteric Syntoms, and Bleeding. *Obstet and Gynecol* 79 : 202 - 210, 1992
- 25- **Ribot C. Pouilles JM. Tremollieres F.** Prevention of vertebral bone loss by transdermal 17 β - estradiol and oral progestin : Preliminary report of a 2 - year controlled study. In : Whitehead MI: Schenkel L. eds *Transdermal hormon replacement, Long-term effect.* New Jersey, NJ. The Parthenon Publishing Group inc. 1990 pp 35-42
- 26 - **Eicher W. Mueck AO.** Sequentielle Östrogen - Gestagen - Therapie erfolgreich. *Therapiewoche (D)* 40 (27 / 28) : 2004-2010, 1990
- 27 - **Lindsay R.** Why do oestrogens prevent bone loss ? In : **Christiansen C,** eds *Balliere's Clinical Obstetrics and Gynecology.* Single edit. London. Ballier- Tindall W. B. Saunder publisher 1991 pp 837 - 852.

- 28 - **Samsioe G.** Introduction to steroids in the menopause. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1980-1985, 1992
- 29 - **Chesnut CH.** Therapy for the Prevention of Osteoporosis In: Korenman SG. eds *The Menopause*. Serono symposia, Norwell. Massachusettes 1990 pp 173-178
- 30 - **Ezgi F.** Postmenapozal östrojen replasman tedavisinin osteoporozu önlemedeki rolü. Tez. T.Ü Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum ABD. 1993
- 31 - **Ettinger B.** Optimal Use of Postmenopausal Hormone Replacement. *Obstet Gynecol* vol 72 (suppl V) V : 31-36 1988
- 32 - **Hope RA. Longmore JM. Moss PAH. Warrens AN.** Serum lipidleri ve lipoproteinleri Hope RA. Longmore JM. Moss PAH. Warrens AN. ed *Oxford Klinik el kitabı* Newyork. Oxford university Press 1989 pp 654 - 655
- 33 - **Jhon C, Rosa L,** The varying effect of progestins on lipid levels and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 158 : 1621-1629, 1988
- 34 - **Jensen J.** Effects of sex steroids on serum lipids and lipoproteins. In : Christiansen C. eds *Balliere's Clinical Obstetrics And Gynecology*. Single edit. London. Balliere - Tindal W. B. Saunder publisher 1991 pp 867 - 887.
- 35 - **Lobo RA.** Cardiovascular implications of estrogen replacement Therapy. *Obstet Gynecol* 75 (suppl IV) IV : 18-25 1990
- 36 - **Periman JA, Wolf PH, Ray R, Lieberknecht G.** Cardiovasculer risk factors, Premature heart disease, and all- cause mortality in a chort of Northern California Women. *Am J Obstet Gynecol* 158 : 1568 -1574, 1988
- 37 - **Burkman RT.** Obesity, stress, and smoking : Their role of as a cardiovascular risk factors in women. *Am J Obstet Gynecol* 158 : 1592-1597, 1988
- 38 - **Egeland GM, Kuller LH, Matthews KA, Kelsey SF, Cauley J, Gzick D.** Hormon Replacement Terapy and Lipoprotein Changes During Early Menopause. *Obstet Gynecol* 76 : 776-782, 1990
- 39 - **Gürsoy R, Erdem M, Himmetoğlu Ö.** Menapozun serum lipidleri üzerine etkisi. *T Klin jnekol Obstet* 1 : 89-91, 1991
- 40 - **Castelli WP.** Cardiovasculer disease in women. *Am J obstet Gynecol* 158 : 1553-1560, 1988
- 41 - **Knopp RH.** The effects of Postmenopausal Estrogen Therapy on The Incidence of Arteriosclerotic Vascular Disease. *Obstet Gynecol* 72 (suppl V) V : 23-30 1988
- 42 - **Nachtigall LE.** Enhanching Patient Compliance With Hormone Replacement Therapy at Menopause. *Obstet Gynecol* 75 (suppl V) V : 77-81
- 43 - **Bush T, Bass KM.** Oestrogen therapy and cardiovascular disease : do the benefits outweigh the risks. In : Chiristiansen C, eds. *Balliere's Clinical Obstetrics And Gynecology*. Single edit. London. Balliere - Tindall W. B. Saunders Publisher 1991 pp 889 - 913.

- 44 - **Grimes DA.** Prevention of cardiovascular disease in Women : Role of the obstetrician - gynecologist. *Am J Obstet Gynecol* 158 : 1662-1668, 1988
- 45 - **Tosteson ANA, Weinstein MC.** Cost effectiveness of hormone replacement therapy after the menopause. In : Christiansen C, eds. *Balliere's Clinical Obstetrics And Gynecology*. London. Single edit. Balliere - Tindall W. B. Saunder Publisher 1991 pp 957 - 959.
- 46 - **Sonnendecker EWW, Polakow ES, Benade AJS, Simchowicz E.** Serum lipoprotein effects of conjugated estrogen - medrogestone regimen in hysterectomized postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 160 : 1128 -1134, 1989
- 47 - **Krauss RM, Perlman JA, Ray R, Petitti D.** Effect of estrogen dose and smoking on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 158 : 1606 - 1611, 1988
- 48 - **Miller VT, Muesing RA, LaROSA J, Stoy DB, Phillips EA, Stillman RJ.** Effects of Conjugated Equine Estrogen With and Without Three Different Progestogens on Lipoprotein Subfractions, and Apolipoprotein A - I. *Obstet Gynecol* 77 : 235 -240, 1991
- 49 - **Crook D, Cust MP, Gangar KF, Wortington M, et al** Comparison of transdermal and oral estrogen - progestin replacement therapy : Effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 166: 950 - 955, 1992
- 50 - **Fahreus L.** The Effects of Estradiol on Blood Lipids And Lipoproteins in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol* 72 : 72 (Suppl V) V : 18 - 22 1988
- 51 - **Whitehead MI, Padwick MI, Endacott MBJ, Davies JP.** Endometrial responses to transdermal estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 152 : 1079 - 1084, 1985
- 52 - **Padwick M.** Why use transdermal hormone replacement therapy? In: Birdwood G, eds *Transdermal estrogen replacement for menopausal women*. First edit. Bern. Hans Huber Publisher 1988 pp 9 - 14
- 53 - **Christiansen C, Rus BJ.** Five years with continuous combined oestrogen / progestogen therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern. *Br Journal of obstet and Gynecol* 97 : 1087-1092, 1990
- 54 - **Mc Charty T, Dramusic V, Ratnam S.** Use of two types of estradiol-releasing skin patches for menopausal patients in a tropical climate. *Am J Obstet Gynecol* 166 : 2005 - 2010, 1992
- 55 - **Whitehead MI, Hillard TC, Crook D.** The role and use of progestogens. *Obstet Gynecol* 75 (suppl IV) IV : 59-76 1990
- 56 - **Gambrell RD, Teran AZ.** Changes in lipids and lipoproteins with long-term estrogen deficiency and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 165 : 307 - 317 1991

- 57 - **Clisham PR, Ziegler D, Lozano K, Judd HL.** Comparison of continuous versus sequential estrogen and progestin therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 77 :241-246, 1991
- 58 - **Samsioe G.** Effects of hormone replacement therapy on lipid metabolism and incidence of cardiovascular disease. *Cardiovascular disease and HTR. Gothenburg.* pp 35-40, 1992
- 59 - **Siddle NC, Jesinger DK, Whitehead MI, Turner P, Lewis B, Prescott P.** Effect on lipids and lipoproteins of postmenopausal oestrogen therapy with added dydrogesterone. *Br Journal of Obstet and Gynecol* 97 : 1093 -1100, 1990
- 60 - **Judd H.** Efficacy of transdermal estradiol. *Am J obstet Gynecol* 156 : 1326 -1331, 1987
- 61 - **Scott RT, Ross B, Anderson C, Archer DF.** Pharmacokinetics of percutaneous estradiol : A crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstet Gynecol* 77 : 758 - 764, 1991
- 62 - **Weinstein L.** Hormonal therapy in the patient with surgical menopause. *Obstet Gynecol* 75 (suppl IV) IV : 47-50 1990
- 63 - **Parsons A.** Endometrial and psychological effects of transdermal estradiol with cyclical progestogen given orally. In : Whitehead MI, Schenkel L, eds *Transdermal hormone replacement*, New Jersey. The Parthenon Publishing Group 1990 pp 45 - 55.
- 64 - **Harlap S.** The benefits and risks of hormone replacement therapy : An epidemiologic overview. *Am Obstet Gynecol* 166 : 1986-1992, 1992
- 65 - **Byrjalsen I, Thormann L, Meinecke B, Rus BJ, Christiansen C.** Sequential estrogen and progestogen therapy : Assesment of progestational effects on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 79 : 523 - 528, 1992
- 66 - **Siddle NC, Fraser D, Whitehead MI at al.** Endometrial, physical and psychological effects of postmenopausal oestrogen therapy with added dydrogesterone. *Br Journal Obstet Gynecol* 97 : 1101-1107, 1990
- 67 - **Ottosson UB, Johansson BG, Schoultz B.** Subfractions of high-density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy : A comparison between progestogens and progesterone. *Am J obstet Gynecol* 151 : 746 - 750, 1985
- 68 - **Knopp R.** Cardiovascular effects of endogenous and exogenous sex hormones over a women's lifetime. *Am J obstet Gynecol* 158 : 1630 - 1643, 1988
- 69 - **Friedwald WT, Levy RI, Frederichson DS.** Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultra-centrifuge. *Clin Chem* 18: 499-503, 1972