

Hormon Replasman Tedavisinin Kupperman İndeksi, Serum Östradiol Düzeyi ve Hipoöstrojenemik İndeks İle Monitorizasyonu

MONITORING OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY WITH KUPPERMAN INDEX, PLASMA ESTRADIOL LEVEL AND HYPOESTROGENEMIC INDEX

Murat APİ*, Orhan ÜNAL**, Can AĞAOĞLU*

* Dr.,Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, infertilite ve Menopoz Polikliniği,
** Doç.Dr.,Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Infertilite ve Menopoz Polikliniği, İSTANBUL

Özet

Amaç: Doğal ve cerrahi yol ile menopoza giren hastalara] hormon replasman tedavisine verdikleri cevabın monitorizasyonunda Kupperman indeksi, hipoöstrojenemik indeks ve plazma östradiol (E2) düzeyinin etkinliğini araştırmak.

Materyel ve Metod: Doğal ve cerrahi voldan menopoza giren 247 hasta çalışmamızın materyalini oluşturdu. Tüm hastaların tedavi öncesi biyokimyasal parametreleri, plazma E2 düzeyleri ve sübjektifyakınmaları Kupperman indeksi ve hipoöstrojenemik indeks ile sorgulanarak tes/it edildi. Değişik hormon replasman tedavi protokolleri uygulanan hastaların 1... 2., 3. aylık kontrollerinde bu parametreler tekrarlanarak tedavinin etkinliği araştırıldı. Üçüncü ayda istenilen plazma E2 düzeyi ve diğer sübjektif değerlendirme skorlarında istenilen düzelmeler sağlanamayan hastalarda ilaç dozu ayarlanılarak üç c/ı daha takip edildiler.

Bulgular: Tüm hastaların tedavi öncesi Kupperman indeks ortalaması ve standart sapması 22,43±9,2, hipoöstrojenemik indeks ortalaması ve standart sapması 5,9!± 4, plazma E2 düzeyi ortalaması ve standart sapması ı9,8 ± 24,5 pg/ıul olarak bulundu. Tedavi sonrası, birinci ay plazma E2 düzeyi ortalaması ve standart sapması 38,32±74,

Geliş Tarihi:

Yazışma Adresi: Murat APİ
Evren Sitesi B blok D:56
Üstbostancı 81120
İSTANBUL

Özet: Bu yazı 26-28 Ekim 1996 tarihleri arasında Ankara'da düzenlenen 4. İnfertilite ve Reprodüktif Endokrinolojide Temel Tanı ve Tedavi Kursunda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Summary

Objective: The aim of this study was to evaluate Kupperman Index, hypoestrogenic index and plasma estradiol (E2) level in monitoring hormonal replacement therapy responses In - either spontaneous or surgically induced-menopausal women.

Material and Methods: The total of 247 women in menopause participated in our study. On all women biochemical parameters, plasma E2 level, Kupperman - , and hypoestrogenic indexes were evaluated preceding treatment. Different standardized hormonal replacement therapies were implied on the women. After therapy, all parameters were reevaluated and registered at the end of the 1st, 2nd, 3rd months . At the end of the third month subjects in whom we cotildn't reach therapeutic plasma estradiol levels and desired subjective scors, we rearranged dosages and they are followed up for another three month.

Results: Pretreatment, the mean - and standard deviations are 22.43±9.2 for Kupperman index: 5.91!±4 for hypoestrogenic index and 19.8 ±24.3 pg/ml for plasma estradiol level.

After the first month of treatment the results with mean and standart deviations changed as follows: 8.25±6.8 for Kupperman index: 4.57±4.f for hypoestrogenic index and 38.32±74 pg/ml for plasma estradiol level. Even though there is a statistic difference between all parameters before and after treatment, there is a wide range of response to treatment as the standard deviation is quite high. Especially the /ilasına estradiol level shows a significant difference in comparison (ANOVA p--d).tI).

Conclusion: Even by using standardized hormonal-replacement therapy (HRT) we suggest in any case that in treatment an aim is made to reach individual therapeutic dose in each patient by monthly checks (approximately 3

Kupperman indeks ortalaması ve standart sapması <math>\langle N, 25-16. S, \text{hipoöstrojenik indeks ortalaması ve standart sapması } 4,57 \pm 4,10 \text{ olarak halandır. Tedavi öncesi ve sonrası plazma E2 düzeyi, Kupperman indeks ve lipoöstrojenik indeks ortalamalarında İstatiksel olarak anlamlı artışlar olmakla birlikte } (p < 0,01) \text{ standart sapmaların istatiksel olarak ileri derecede farklı olması değişik tedavi protokollerine hastaların verdiği cevabın hatta aynı tedavi protokollerine hastaların verdiği cevabın değiştiğini göstermektedir (ANOV A } p < 0,01) \text{.}

Sonuç: İster değişik hormon replasman tedavi protokolleri uygulansın, isterse aynı hormon replasman tedavi protokolü birçok hastaya uygulanabilir. Tedavinin etkinliğini tespit edebilmek için hastaların tedavi kişiselleştirilene kadar (ortalama üç ay) Kupperman indeksi, plazma E2 düzeyi ve lipoöstrojenik indeks ile monitorizasyonunun ve buna göre tedavi dozlarının düzenlenmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Östradiol, Kupperman indeksi, Hormon replasmanı tedavisi

T Klin J Gynecol Obst 1998, 8:159-164

Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinde kullanılan östrojen dozu, hormon formülasyonu, progestin kombinasyonu ve tedavi süresi halen tartışma konusudur. Tedavinin etkinliğini belirlemede kullanılan birçok parametre ve skorlama sistemlerinin klinikte uygulanabilirliği zor olmakla birlikte, güvenilirliği de tartışmaya açıktır. Standart hormon replasmanı tedavisinde kullanılan ilaç protokollerine hastaların tümünün aynı şekilde cevap vermeyeceği aşikardır. Kişisel farklılıklardan kaynaklanan bu değişikliği saptayabilmek için hormon replasmanı tedavisi uygulanan hastaların değişik klinik ve laboratuvar yöntemlerle monitorizasyonu zorunlu hale gelmiştir. Böylelikle hastalara uygulanacak tedavinin standart bir protokol yerine çok kişiselleştirilmesi mümkün olacak ve en uygun tedavi pozolojisi seçilecektir (1,2).

Bu çalışmada günümüzde standart hormon replasman tedavisi uygulanan hastaların plazma östradiol düzeyi ve subjektif menopozal yakınmalarında bir ölçüt olarak kullanılan Kupperman indeksi, lipoöstrojenik indeks ve androjenik indekslerin ilaç pozolojisini belirlemedeki yeterliliklerini ve klinikte kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Cerrahi yolla menopoza giren 98 ve doğal yolla menopoza giren 149 olmak üzere toplam 247

months) of hormone levels and those indexes. It has been proven by our study, that a standardization to one average dosage appropriate for all patients is not possible.

Key Words: Estradiol, Kupperman index, Hormone replacement therapy

T Klin Jinekolo Obst 1998, 8:159-164

postmenopozal hasta çalışmamızın materyalini oluşturdu. Olguların yaşları, menopoz yaşı, menopoz süresi kaydedildi. Doğal menopoz tanısı için en az 6 aylık amenoreesi olmak, plazma E2 < 50 pg/ml ve folikül stimulan hormon (FSH) >40mIU/ml kriterleri gerekli görüldü. Ancak bu olguların 15'i klinik yakınma ve hipergonadotropik durum göz önüne alınarak lipoöstrojenik bulunmamasına rağmen kontrol grubu oluşturmak açısından çalışmaya dahil edildiler. Cerrahi menopoz hastalarında son iki kriter esas alındı. Çalışmaya dahil edilen olgular daha önce hormon replasmanı tedavisi (HRT) almamışlardı. Olguların tedavi öncesi bazal plazma E2, FSH, LH, triglicrid (TG), kolesterol, yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ölçülerek kaydedildi. Bu parametreler tedavinin 1., 2., 3. aylarında tekrar kontrol edildi. Üçüncü aydaki serum E2 düzeyi ve diğer biyokimyasal parametreler tedavi sonrası değerler olarak kabul edildi. Üçüncü ayın sonunda istenilen terapötik plazma E2 düzeyleri ve subjektif değerlendirme skorları sonuçları amaçlanan değerler elde edilmeyen olgularda doz ayarlanması yapılarak üç ay daha takibe alındılar. Somatometrik parametre olarak hastaların boy ve vücut ağırlıkları kaydedilerek vücut kitle indeksleri (BMI)=vücut ağırlığı(kg)/boy(111)' formülü ile hesaplandı. Olgular sorgulanarak Kupperman in-

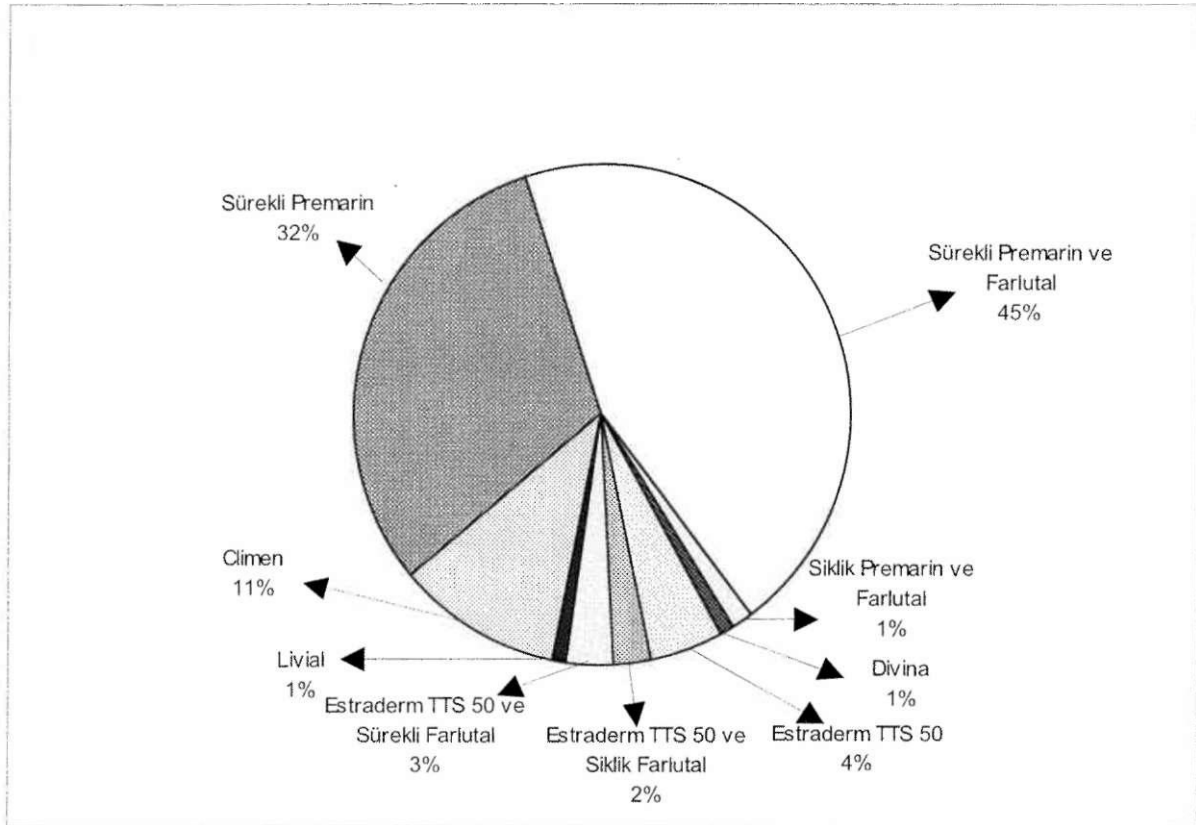
deksi, hipoöstrojenik indeks ve androjenik indeks değerleri kaydedildi. Olguların tümüne mevcut durumlarına uygun standart HRT protokollerinden biri uygulandı. Tablo 1'de 247 olguya uygulanan tedavi protokollerinin dağılımı görülmektedir.

Parametreler bilgisayar yardımı ile Windows Excel Version 5.0 data sheet üzerine kaydedilerek analiz edildi. Ortalamalar arasındaki farkın anlamlılığı student t testi kullanılarak ve gerekli yerlerde, korelasyon ve varyans analizi uygulanarak hesaplandı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların tüm çalışma parametrelerine göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir. Bazal E2 düzeyi bakıldığında plazma E2 düzeyi 247 hastanın 15'inde (%6) 50 pg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Bu hastaların plazma E2 düzeyi ortalaması ve standart sapması $95,4 \pm 51,39$ pg/ml olarak bulunurken plazma E2 düzeyi ortalaması 49 pg/ml ve altında olan grupta plazma E2 düzeyi ortalaması ve standart sapması $12,97 \pm 10,49$ bulunmuştur. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,001$). Plazma E2 düzeyi 50 pg/ml üzerindeki hastaların menopoz süreleri ortalaması ve standart

Tablo 1. Olguların uygulanan HRT'nc göre dağılımı. (Sürekli premarin = 0,625 mg konjuge östrojen araliksız, sürekli premarin ve farlutal = 0,625 mg konjuge östrojen ve 2,5 mg medroksiprogesteron asetat araliksız, siklik premarin ve farlutal = 1-25. günler 0,625 mg konjuge östrojen ve 12-25.günler 5 mg medroksiprogesteron asetat 7 gün aralıklarla, Climen=11 gün 2 mg östradiol valerat ve son 10 gün ilave 1 mg siproteron asetat 1-21. günler 7 gün ara verilerek, Livial=2,5 mg tibolon 21 gün 7 gün ara verilerek, Divina=2 mg östradiol valerat ve 5 mg medroksiprogesteron asetat 21 gün 7 gün ara verilerek, Estraderm TTS 50 ve sürekli farlutal = Transdermal haftada 2 50 mg östradiol ve sürekli 2,5 mg medroksiprogesteron asetat, Estraderm TTS 50 ve siklik farlutal = Transdermal haftada 2 50 mg östradiol ve 12-25. günler arası 5mg medroksiprogesteron asetat, Estraderm TTS 50 = Haftada 2 transdermal 50 mg östradiol)



Tablo 2. Tüm olguların çalışma parametrelerinin dağılımı (ortalama±standart sapma)

	Cerrahi Menopoz n=98	Doğal Menopoz n=149	p
Yas (yıl)	48.0616.38	50.116.3	0.015
Menopoza giriş yaşı (yıl)	44.5715.83	45.8515.6	0.086
Menopoz süresi (v1h	3.4914.31	4.4614.43	0.1
Menopoz süresinde ilaçlı geçen dönem (%)	35.36±27.41	26.4213.7	0.18
Tedavi öncesi Kıpperman indeksi	23.1 1+9.1	21.9819.17	0.34
Tedavi sonrası Kıpperman indeksi	8.0916.4*	8.4117.2*	0.46
Tedavi öncesi hipoöstrojenmik indeks	5.77±.93	614	0.65
Tedavi sonrası hipoöstrojenmik indeks	4.621.20	4.5213.90	0.7(α)
Tedavi öncesi E ₂ (pg/ml)	18.31 ±27.74	20.28129.13	0.68
Tedavi sonrası E ₂ (pg/ml)	32.93±47.47*	43.71191.68*	0.5
Tedavi öncesi FSH (mIU/ml)	58.46±34.2	69.8133.97	0.07
Tedavi öncesi LH (mIU/ml)	24.52±1 1.36	27.05117.7	0.43
Tedavi öncesi kolesterol (mg/dl)	217.29138.66	228.5143.52	0.05
Tedavi sonrası kolesterol (mg/dl)	220.48138.28	229.37147.58	0.36
Tedavi öncesi trigliserid (mg/dl)	159.77195	150.4194.9	0.45
Tedavi öncesi HDL (mg/dl)	56.03115.04	56.26113.9	0.9
Tedavi sonrası HDL (mg/dl)	58.3115.37	5611 1.8	0.47
Tedavi öncesi l.DL (mg/dl)	129.3140	142139.47	0.01
Tedavi öncesi VLDL(mg/dl)	31.95119	30119	0.45
HRT kullandığı süre (ay)	7.2315.24	6.1116.81	0.14

*Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark var. ($p<0,001$)

sapması 1,92±1,39- iken plazma E2 düzeyi ortalaması 49 pg/ml ve altında olan grupta menopoz süresi ortalaması ve standart sapması 4,5±5,23 olarak bulunmuştur. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$).

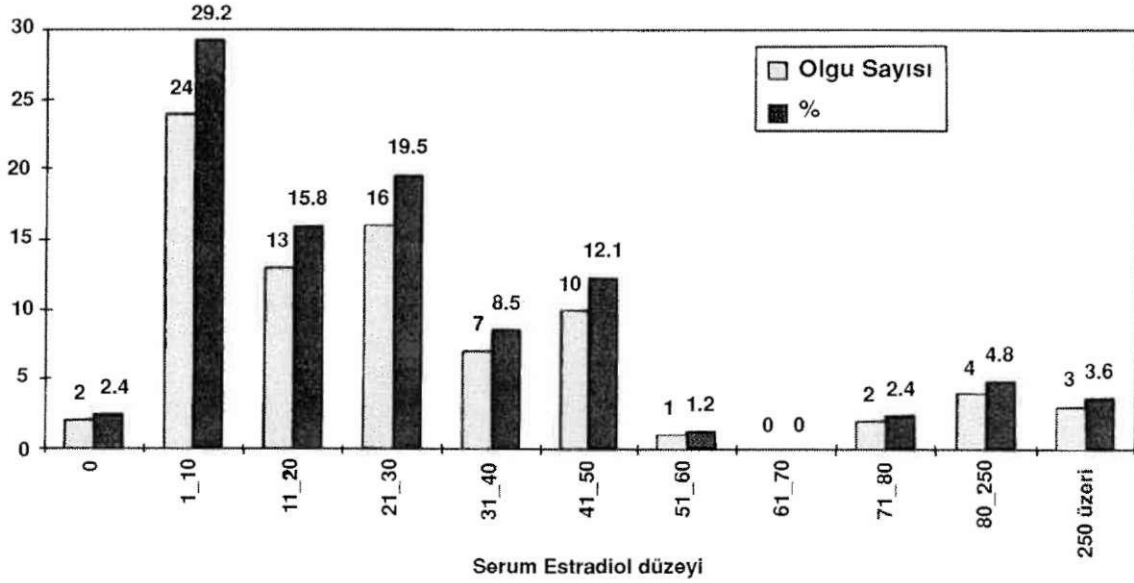
Plazma E2 düzeyi 50 pg/ml üzerinde olan hastaların Kıpperman indeksi ortalaması ve standart sapması 20,4x6,21 iken plazma E2 düzeyleri 49 pg/ml ve altında olan hastaların Kıpperman indeksi ortalaması ve standart sapması 22,44±9,54 olarak bulunmuştur. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Plazma E2 düzeyi 50 pg/ml üzerinde olan hastaların BMI ortalaması ve standart sapması 25,02±3,12 olarak bulunmuştur. Plazma L2 düzeyi 49 pg/ml ve altında olan hastaların BMI ortalaması ve standart sapması 26,34±3,69 olarak bulunmuştur. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Plazma E2 düzeyi 50 pg/ml üzerindeki hastaların total kolesterol, TG, HDL, LDL, VLDL ortalamaları ve standart sapmaları sırasıyla 239,93±41,34 mg/dl, 132,46±67,63 mg/dl, 59,86±9,84 mg/dl, 153.57±36,90 mg/dl, 26,49±13,52 mg/dl olarak bulunmuştur. Plazma E2 düzeyi 49 pg/ml ve altında olan hastaların total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL ortalamaları ve standart sapmaları sırasıyla 22516±42,64 mg/dl,

151,09±92,8() mg/dl, 56,21 + 14,58 mg/dl, 138,72±39,62 mg/dl, 30,21±18,56 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. HRT uygulanırken tedavi sırasındaki plazma östradiol düzeyleri Tablo 3'de görülmektedir. Tabloda görüldüğü gibi standart tedavi protokolleri uygulanan hastaların plazma östradiol düzeyleri oldukça nonhomojen bir dağılım göstermektedir.

Tüm hastalarda tedavi öncesi plazma E2 düzeyi ortalaması 19,81x24,3 tedavi sonrası plazma E2 düzeyi ortalaması 38,32x74 olarak bulunmuş olup, her ne kadar bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmese de tedavi sonrası standart sapmanın bu derece büyük olması hastaların tedaviye değişik derecelerde cevap verdiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Nitekim varyans analizi ile bu dağılımın anlamlı düzeyde farklı olduğu görülmüştür (ANOVA F=8.73 p=0,003).

Plazma östradiol düzeyi ile diğer çalışma parametreleri arasındaki korelasyon araştırıldığında hastaların sorgulanması yöntemi ile elde edilen bazal Kıpperman indeksi değerleri ile plazma E2 düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($r=-0,05$). Hatta hipoöstrojenmik indeks ile plazma östradiol düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. ($r=-0,09$) Uygulanan bu mdeks-

Tablo 3. HRT uygulanırken olguların serum östradiol düzeylerine göre dağılım histogramı



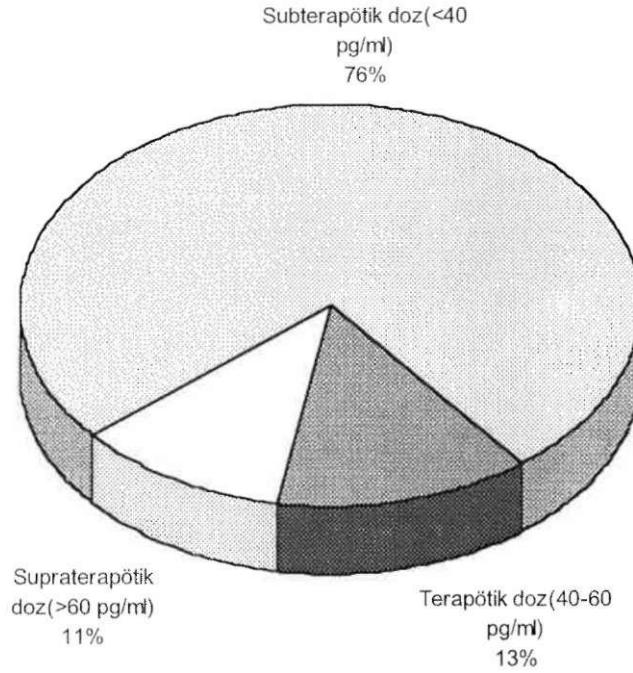
lerin hastanın klinik şikayetlerini yansıttığı ancak takipte kullanılabilirdiği görülmüştür. Nitekim Kupperman indeksinin hem doğal hemde cerrahi menopoza giren hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur (Tablo 2). 3. ay sonunda elde edilen bu değerler ile olguların %13'ünün terapötik doz aralığında olduğu (40-60 pg/ml) ve geriye kalan %87'lik grupta yapılan doz ayarlaması ile 6. ay sonuçları itibari ile bu grubun %85'inde istenilen terapötik doz aralığına ulaşıldığı ve sübjektif yakınmalarının düzeldiği tesbit edildi.

Tartışma

Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin monitorizasyonu, gerek verilen ilacın istenilen etkiyi elde etmedeki yeterliliği yönünden, gerekse yan etkilerin kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır (1). Günümüzde hormon replasman tedavisi için çok sayıda seçenek mevcuttur. Hangi tedavi protokolünün seçileceği hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerine göre hekim tarafından belirlenmektedir. Ancak tedavinin etkinliği hastanın yapısına, ilacın dozuna ve süresine göre değişmektedir (3). Bu nedenle tedavinin monitorizasyonu gerekmektedir. Oral olarak verilen natürel östrojen preparatından sonra plazma östradiol düzeyi kişisel farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların hastanın yaşına ve somatometrik parametrelerine bağlı olabileceği gibi (3) gastrointestinal sistemden emilim ve karaciğerde metabolize edilme miktarlarına da bağlı olduğu gösterilmiştir (4).

Oral östradiol preparatı alımını takiben plazma östradiol düzeyi obez kadınlarda, normal vücut ağırlığında olan kadınlardan daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmakta olduğu bildirilmiştir (3). Subkutan yağ dokusunun bu yüksek konsantrasyonunun devamlılığında rolü olduğu savunulmuştur. Bu gözlem diğer oral östrojen preparatları, hatta parenteral östrojen preparatlarıyla da gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda bu gözlemi 82 olguda araştırdık. Bizim olgularımızda oral östrojen alımını takiben elde edilen serum östradiol seviyeleri obez kadınlarda (BMI>25) normal vücut ağırlığına sahip kadınlara oranla (BMI<25) daha yüksek çıkmasına karşın bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,06). Ancak olgu sayısının artırılması durumunda bu farkın anlamlı sınıra gireceğini düşünmekteyiz.

Yüksek doz östrodiol hastalarda kilo artışı, ödem, psikolojik ve seksüel değişikliklere yol açmaktadır (5). Bu psikoaktif etkilerden dolayı suprafizyolojik dozlardaki östradiol konsantrasyonları, hastaların tedaviyi bırakmalarına yol açmaktadır (6,7). Diğer yandan östrojen replasman tedavisi sırasında plazma östrodiol konsantrasyonu 40 pg/ml'nin altında olduğunda kemik mineral

Tablo 4. HRT tedavisi uygulanan hastaların serum estradiol düzeylerine göre dağılımı

miktarı üzerindeki koruyucu etki ortadan kalkmaktadır (H,9). Bizim çalışmamızda da günlük pratikte sık kullanılan hormon replasman tedavi protokolleri ile olguların ancak %13'ünde istenilen plazma östrodiol konsantrasyonu (40-60 pg/ml) elde edildiği dikkati çekmiştir. Bunun yanında olguların %11'inde supra fizyolojik dozlar gözlenirken, olguların %76'sında subterapötik dozlar elde edilmiştir (Tablo 4).

Bu durum hastalarda etkili plazma konsantrasyonları elde edilinceye kadar doz ayarlaması gerekliliğini göstermiştir. Nitekim çalışmamızda doz ayarlamasına gittiğimiz hastaların büyük çoğunluğunda (%85) istenilen etkin plazma östrodiol düzeyi elde edilmiştir.

Diğer hormonlarda olduğu gibi endojen plazma östrodiol düzeyi östrojen replasman tedavisi sırasında göreceli önem taşımakta, buna göre belli risk faktörleri dikkate alınmaktadır. Ölçtüğümüz plazma E2 düzeyi hormon-reseptör ilişkisinde bu ikilinin bir tarafını oluşturmaktadır. Değişken insan genomlarının fenotipik son ürünü olan reseptör durumu, plazmada ölçülemezle beraber, dolaşımdaki steroid düzeyleri yine iyi bir parametre olarak gözükmektedir.

İster değişik hormon replasman tedavi protokolleri uygulansın, isterse aynı hormon replas-

man tedavi protokolü birçok hastaya uygulansın tedavinin etkinliğini tespit edebilmek için hastaların tedavi kişiselleştirilinceye kadar (ortalama üç ay) Kupperman indeksi, plazma E2 düzeyi ve hipoöstrojenik indeks ile monitorizasyonunun ve buna göre tedavi dozlarının düzenlenmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Gangar K, Key E. Individualizing HRT. Practitioner 1093; 237 (1525): 358-60.
2. Gangar E. Appropriate use of HRT post-menopausal. Nursing Standard 1992; 7 (9): 28-30.
3. Hartmann BW, Kirchengast S, Albrecht A, Sörcegy G, Knogler W, Huber JC. Absorption of orally supplied natural estrogens correlated with age and somatometric parameters. Gynecol Endocrinol 1994;8:101-7.
4. Brand PC, Lechert P. A new way of looking at environmental variables that may effect the age at menopause. Maturitas 1978; 1,121-3.
5. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progesterin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:336-43.
6. Bewley S, Bewley TH. Dose dependence with oestrogen replacement therapy. Lancet 1992; 339, 290-1.
7. Apı M, Erdoğan C, Delikara MN. Postmenopozal kadınların hormon replasman tedavisine uyumu. MN Klinik Bilimler Kadın Doğum 1996; 2(4):50-4.
8. Lindsay R, Hart DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol 1984; 63: 759-63.
9. Horsman A, Johns M, Francis R, Nordin C. The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. N Engl J Med 1983; 309, 1405-10.