

JİNEKOLOJİ / GYNECOLOGY

Postmenopozal Osteoporotik Kadınlarda Estrojen Replasman Tedavisi ve Kemik Mineral Dansitometri

ESTROGEN REPLACEMENTTUEİUPYOE POSTMENOPAUSAL
OSTEOPOROTIC WOMEN AND BONE MINERAL DENSITY

Doç.Dr.Esat ORHON* Doç.Dr. Rıcaı PABUÇCU*
Prof.Dr.İnal ÜLGENALP* Dr.Ali ERGÜN**, Dr.Tansu KÜÇÜK*

* GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

** Gölcük Dz. Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kl. İZMİR

ÖZET

Bu çalışmada 174 erken menopoz olgusundan 138'ine estrojen replasman tedavisi (ERT) verilirken 36'sı kontrol grubu olarak izlendi. 8 aylık izleme periyodu sonunda ERT verilen grupla kemik mineral dansitesinin (BMD) arttığı, kontrol grubunda ise azaldığı görüldü. Özellikle menopozdan sonraki ilk 5 yıl içinde yapılan ERT'nin BMD'yi belirgin derecede artırdığı, 5 yıldan sonra yapılan ise BMD'yi aynısına da sabit tuttuğu izlenmiştir. Uygulanan tedavi protokolleri arasında estrojen doz farkının BMD artışını değiştirmediğini ve günde 0,625 mg estrojeni yeterli olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, osteoporoz, Estrojen replasman tedavisi

TKİ in Jinekolojisi 1991, 1:14-17

Toplumda ileri yaş grubunun artması ile birlikte osteoporoz ve komplikasyonları önem kazanmaya başlamıştır. Riggs ve arkadaşları kadınlarda kemik dansite kaybının erkeklerdeki gibi lineer olmayıp postmenopozal dönemde hızlandığını göstermişlerdir (1).

Bu çalışmanın amacı postmenopozal dönemde osteoporozun seyrini izlemek, estrojen replasman tedavisinin kemik mineral dansitesine etkisini ve

Geliş Tarihi: 4.6.1991

Kabul Tarihi: 15.6.1991

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Esat ORHON

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,
ANKARA

SUMMARY

In this study, 138 out of 174 early menopausal women have been treated with estrogen replacement therapy (ERT) while 36 remained as control group. At the end of 8 months therapy and control period bone mineral density (BMD) was seen to be increased in the therapy group while decreased in the control group. Especially, in the first 5 years of menopause BMD is significantly increased by ERT. After the first 5 years, although not increased, it is kept steady. The estrogen dose differences among the treatment protocols did not change the amount of the increase in BMD. So, we concluded that estrogen 0,625 mg daily is enough for replacement.

Key Words: Menopause, Osteoporosis, Estrogen replacement therapy

Anatolian J Gynecol Obst 1991, 1:14-17

çeşitli tedavi protokollerinin farklılıklarını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Hasta Seçimi

Bu çalışma, GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine Şubat 1989-Aralık 1990 tarihleri arasında başvuran 174 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların yaşları 31-63 arasında olup ortalama yaş 49,2 idi. Çalışma kapsamına alınan olgular cerrahi menopoz ise en az 1 ay önce öpere edilmiş, spontan menopoz ise en az 6 aydır amenoreik olanlardı. Ortalama menopoz süresi 34,06 (3-192) ay idi. Adet gördüğü halde klimakteryum döneminde olan ve yapılan BMD

ölçümünde osteoporoz saplanan olgular da çalışma grubuna alınmışlardır.

Spontan menopoz grubu FSH, LH ve estradiol değerleri ölçülerek saptandı. Hastaların ilk başvurularında yaşı, menopoz, süresi, kilosu, menopoz şekli, sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedildi. Hemoglobinin, hematokrit, lökosit sayımı yapıldı. Radioimmünassay yöntemi ile FSH, LH, E2, PRL, DHEA-S, TSH, T3, T4 ölçümleri yapılarak endokrin profilleri incelendi. Kan biokimyası olarak açlık kan şekeri, azotemi, kreatinemi, ürik asit, kan elektrolitleri, kalsiyum, ALT, AST, ALP, LDH, kolesterol, trigliseril, HDL, LDL, VLDL, değerleri ölçüldü. Kanama ve pıhtılaşma zamanı bakılarak koagülasyon defekti olup olmadığının bir ön çalışması yapıldı. Hastaların tümüne jinekolojik muayene yapıldı ve vaginal smear alındı. Ürogenital atrofi dahil tüm lokal patolojiler kaydedildi. Meme muayenesi yapılarak şüphelenilen hastalar ve öyküsünde meme hastalığı olanlar mammografi, meme ultrasonu ve konsültasyonlar ile değerlendirildi.

Bütün bulgular birleştirilerek şu durumdaki hastalar tedavi protokollerine alınmadılar:

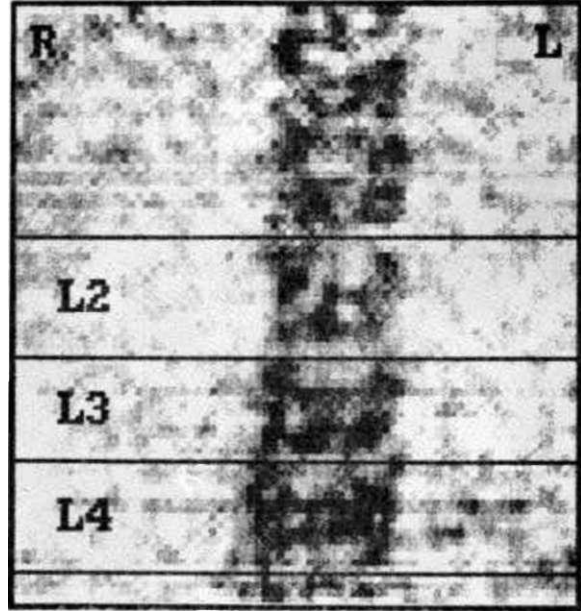
1. Metabolik/endokrin hastalığı olanlar.
2. Aktif tromboflebit veya tromboembolik hastalığı olanlar yada oral kontraseptif kullanımı sırasında bu tür öyküsü olanlar
3. Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olanlar
4. Aktif karaciğer veya safra kesesi hastalığı olanlar
5. Meme veya jinekolojik kanser açısından kişisel veya ailesel öyküsü olanlar.
6. Migrenli olanlar
7. Endometriozis tanısı olanlar
8. Alkol veya ilaç bağımlılığı olanlar
9. Aşırı duyarlılık öyküsü olanlar

Yöntem

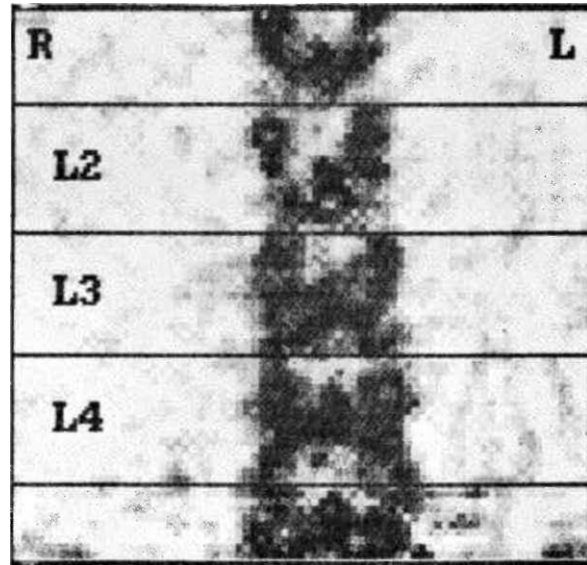
BMD ölçümleri GATA Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Norland Diehromatic Bone Densitometer ile, dual foton absorpsiyometri yöntemi uygulanarak L 2-4 vertebralarda yapıldı. Bu metod, iki ayrı foton enerjisinin başlıca kemik ve yumuşak dokudan oluşmuş bir ortamdan geçişinin ölçümüne dayanır. Karşılıklı yerleşmiş kaynak ve dedektör paralel bir şekilde hasta üzerinde belirlenen bölgeyi tararlar. Kaynaktaki Gadolinium-153 biri 100 keV, diğeri 44 keV olmak üzere iki adet gama fotonu yayar. Tarama sonucunda hastadan geçerek dedektöre ulaşan fotonlar bilgisayar bölümünde iki ayrı

analizör tarafından değerlendirilir. Kemik mineral içeriği ile ilgili veriler hem sayısal değerlerle, hem de yoğunluğa göre ayarlanmış renkli görüntülerle ifade edilir. Şekil 1'de normal bir BMD, Şekil 2'de ise osteoporolik bir BMD görülmektedir.

BMD ölçümleri iki ayda bir tekrarlandı. Ölçümleri yapan teknisyen ve yorumlayan doktora hastaların klinik tabloları ve diğer tetkik sonuçları hakkında bilgi verilmedi. Çalışmanın başlangıcında



Şekil 1. Dual foton absorpsiyometri yöntemi ile ölçülmüş normal L2-4 vertebra BMD'si (GATA Nükleer Tıp ABD).



Şekil 2. Osteoporolik BMD görüntüsü (GATA Nükleer Tıp ABD)

henüz geniş bir seri oluşturulmamış olmakla beraber GATA Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda belirlenmiş olan Türk toplumu normal değerlerinden yararlandı. Olgu sayısı arttıkça yaşa göre genişletilmiş Türk toplumu normal değerleri elde edildi ve hastalar buna göre değerlendirildi.

Tedavi Protokolleri

Protokol 1: 96 olgu. Hiç ara vermeksizin 0,625 mg/gün konjuge estrojen (Premarin tablet-Ayerst) ve 2,5 mg/gün medrok-siprogesteron asetat (Farlutal tablet-Adeka)

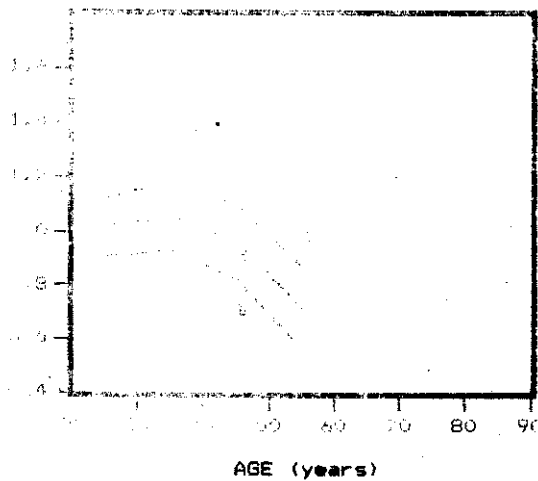
Protokol 2: 5 olgu. Siklusun 1-25. günlerinde 1,25 mg/gün konjuge estrojen ve 16-25. günlerinde 10 mg/gün medrok-siprogesteron asetat

Protokol 3: 4 olgu. Diğer tedavi şekillerinin kontrendike olduğu ve kemik dansite kaybı bulunan olgularda 1 mg/gün kalsiyum (Calcium sandoz effervesant tablet) ve 100 Ü/gün kalsitonin (Miacalcic nasal spray-Sandoz)

Protokol 4: 33 olgu. Kemik dansite kaybı olanlarda protokol 1 ve 1 gr/gün kalsiyum

Protokol 5: Transdermal tedavi (Estraderm TTS-Cıba). Bu tedavi protokolünün süresi ve hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı sonuç verecek çoğunluğa ulaşamadığından henüz preliminary sonuçlar alınmamıştır.

Kontrol Gr: 36 olgu.



Şekil 3. Kontrol grubundaki bir olgunun ilk ve üç ay sonraki BMD değerleri.

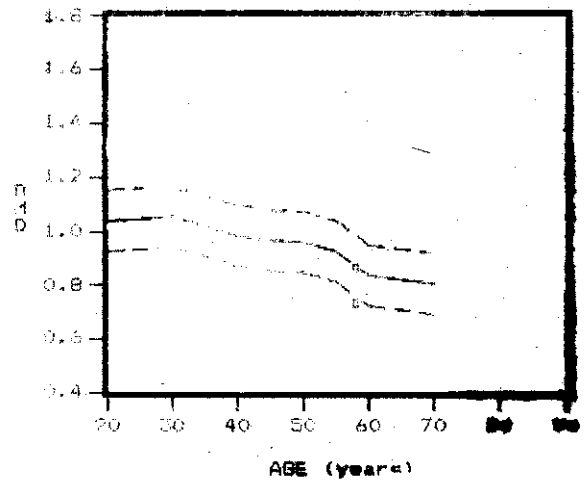
BULGULAR

174 olgunun menopoz sürelerine göre gruplara ayrıldıktan sonraki ortalama BMD'leri izlendiğinde menopoz süresi uzadıkça ortalama BMD değerinin düştüğü görüldü. Kontrol grubunda, başlangıçta 0,886 gr/cm³ olan BMD değeri 8 aylık izleme periyodu sonunda 0,804 gr/cm³ 'ye düştü. Bu düşüş özellikle oofektomi yapılan kadınlarda akut ve hızlı başlamakta, doğal menopoza girenlerde ise daha lineer seyretmekteydi. Şekil 3'te kontrol grubundaki bir olgunun ilk ve üç ay sonraki BMD değerleri ve hızla ilerleyen osteoporozu görülmektedir.

Tedavi protokollerine alınan 138 olguda, estrojen replasmanının BMD düşüşünü önlediği gibi iyileştirici bir etki yaptığı da görüldü. Özellikle menopozu takipeden ilk 5 yıl içinde ERT yapıldığında kemik dansitesinin belirgin olarak arttığı izlendi. Tedaviden önce 0,942 gr/cm³ olan ortalama BMD değeri 8 aylık tedaviden sonra 1,041 gr/cm³'ye yükseldi. Şekil 4'te 5 aylık replasman tedavisini takiben yükselmiş bir BMD görülmektedir. Menopozu takiben ilk 5 yıldan sonra yapılan ERT'de ise kemik dansitesinde önemli bir artış olmasa bile BMD düşüşünün durduğunu saptadık. Ayrıca, protokoller arasındaki estrojen doz farkının BMD'deki artışı değiştirmediğini ve günde 0,625 mg estrojenin replasman için yeterli olduğunu izledik.

Çalışmamızda saptadığımız ilginç bir bulguda DHEA-S düzeyi azaldıkça BMD'nin de düşmesi idi.

Tüm olgulardaki menopoz süresi ile BMD değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak



Şekil 4. 5 aylık replasman tedavisini takiben yükselmiş bir BMD.

korelasyon katsayısı 0,134 bulunmuş, bu da $p < 0,01$ düzeyinde anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Böylece, menopoz süresi uzadıkça BMD değerinde orantılı bir kayıp olduğu literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızda da ortaya çıkmıştır (2).

TARTIŞMA

Kemikte estrogen reseptörlerinin saptanmasından sonra, estrogenlerin osteoklastik kemik rezorpsiyonu üzerinde ana etkiyi yaptığı ortaya çıkarılmıştır (3). Estrogen eksikliğinin osteoporoz oluşumundaki rolü çeşitli olgularda gösterilebilir. Birincisi: Osteoporozun genellikle menopozdaki hastalarda ortaya çıkması estrogen yokluğunun güçlü bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, genç yaşta oofektomi yapılanlarda, radyasyona maruz kalanlarda, hipotalamik veya periferik amcnoreli hastalarda kemik dansite kaybı fazla olmaktadır. İkincisi: Sağlıklı genç kadınlarda aşırı egzersizin yol açtığı sekonder amenore ile de estrogen düzeyi düşmekte ve kemik kaybı ortaya çıkabilmektedir. Üçüncüsü: Günde onbeşten fazla sigara içen kadınlarda reaktif bir estrogen yokluğu oluşması ve buna bağlı osteopeni ortaya çıkmasıdır. Sigara içenlerde estradiol 2-hidroksilasyonunun indüksiyonu ile estronun inaktif 2-metoksiestron'a dönüşümü sonucunda yeterli estriol üretimi yapılamaz. Dördüncüsü: İnce yapılı kadınlarda obeslere oranla daha yüksek osteoporoz insidansının olması dolaşan estrogenin daha düşük olmasıyla ilgili olabilir.

Doğal menopozdan sonra 80 yaşına kadar %1-2 veya daha fazla kemik kaybı olur, özellikle tedavi edilmemiş kadınlarda %20-50'ye dek çıkabilir. Bu durum Nachtigall ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da gösterilmiştir (4). Christiansen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada menopozal hastalar 36 ay süreyle izlenmiş ve ERT yapılan grupta BMD'nin arttığı gözlenmiştir (5). Benzer sonuçlar Lindsay ve arkadaşları tarafından da oofektomili hastalara mestranol-estrogen replasman tedavisi yapılarak da elde edilmiştir (6). Bizim çalışma grubumuzda da ERT verilmeyenlerde 8 aylık gözlem süresi sonunda ortalama BMD değeri düşerken ERT verilen grupta belirgin bir artış izlendi.

Riggs ve arkadaşları kalsiyum tedavisinin osteoporoz ve fraktürleri önlediğini göstermişlerdir (7). Bu nedenle çalışma grubumuzda BMD kaybı belirgin olan hastaların replasman tedavisine 1 gr/gün kalsiyum ekledik. Osteoporozun önlenmesi ve tedavi edilmesinde önemli bir başka ajan ise

floriddir. Kemik formasyonunu stimüle eden tek ajan olarak bilinmesine rağmen kilo artışına yol açması, trabeküler kemiği artırıp kortikal kemiği artırmaması, hatta total vücut kalsiyumu artmadığı sürece kortikal kemikte azalmaya yol açması gibi nedenlerle eleştirilmektedir (8). Oral kontraseptif kullanımının da BMD üzerinde iyileştirici etki yaptığı saptanmıştır (9).

Yapılan yayınlarda menopozdan sonraki 5 yıl içinde ERT'ne başlanırsa osteoporozun önlenilebileceği, daha sonra ise koruyucu etkisinin fazla olmayacağı bildirilmiştir (10,11). Bizim çalışma bulgularımız da bu literatürle uyumludur.

SONUÇ

174 menopoz olgusu üzerinde yapılan bu çalışma, kontrol grubu olarak izlenen 36 olguda osteoporozun giderek ilerlediği izlenirken, replasman tedavisi verilen 138 olguda BMD'nin arttığı ya da sabit kaldığı görüldü. Menopozu takiben ilk 5 yılda ERT yapılan olgularda BMD'nin belirgin olarak arttığı saptandı, 5 yıldan sonra ise belirgin artış olmayıp BMD'nin sabit kaldığı görüldü. Protokoller arasındaki estrogen doz farkının BMD'deki artışı değiştirmedeğini ve günde 0,625 mg estrogenin replasman için yeterli olduğu tesbit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Riggs BL, Mellon IJ: Involutional osteoporosis. N Engl J Med 1986;314:1676-86.
2. Lindsay R: Sex steroids in the pathogenesis and the prevention of osteoporosis. Osteoporosis etiology, diagnosis and treatment. New York Raven 1988, 333-58.
3. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ: Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. Science 1988, 241:84-6.
4. Nachtigall RII: Estrogen replacement therapy. Obst Gyne 1979;53:277-81.
5. Christiansen C, Transbol I: Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of ERT. Lancet 1981;1:459.
6. Rosenberg L, Slone D: Noncontraceptive estrogens and MI in young women JAMA, 1980, 244:339-42.
7. Riggs BL, Seeman E. Effect of fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. N Eng J Med 1982, 306.
8. Gutteridge DM, Price RI: Fluoride in osteoporotic vertebral fractures Copenhagen symposium on osteoporosis. 1984.
9. Shargill A: Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound. Int J Fertil 1985, 30:15.
10. Horsman A, Simpson M, Kirby PA: Non-linear bone loss in oophorectomised women. Br Radiol 1977;50:504.
11. Lindsay R, Mart DM, Aitken JM: Long term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. lancet 1976, 1038.