

Postmenapozal Östrojen ve E Vitamini Tedavisinin Servikovajinal Yayma Preparatlarında Matürasyon İndeksine Etkisi

THE EFFECT OF OESTROGEN AND VITAMIN E TREATMENT ON THE MATURATION INDEX OF CERVICOVAGINAL SMEAR

Melike DOĞANAY*, Sema ZERGEROĞLU**, Orhan S. AKSAKAL***, Oya GÖKMEN****

* Op.Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Kadın Doğum Uzmanı,

** Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Patoloji Uzmanı,

*** Op.Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Kadın Doğum Başasist.,

****Doç.Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Başhekim, ANKARA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda hücre yenileme özelliğine katkıda bulunan her iki maddeyi kombine ederek vaginal epitelin yenilenebilme özelliğini göstermeyi amaçladık.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Menopoz Bölümü. **Materyal ve Metod:** Toplam 3800 hasta arasından seçilen yaşları 45-64 arasında değişen 560 hastanın tedavi öncesi servikovajinal yayma preparatları değerlendirilmiştir. 3 gruba ayrılan hastalardan 1. gruba E vit (200 mgr/gün), 2. gruba konjuge östrojen (0.625 mgr/gün) 3. gruba konjuge östrojen (0.625 mgr/gün) + E vit (200 mgr/gün) başlanmıştır. Hastaların 9. ay kontrollerinde alınan servikovajinal yayma preparatlarında matürasyon indeksi bakılmıştır. İstatistiksel olarak Ki-kare test grubu kullanılmıştır.

Bulgular: 3. gruptaki hastaların başlangıçta atrofik olarak tanı alan yayma preparatlarında diğer gruplara oranla belirgin düzelme gözlenmiştir (%31). (Matürasyon indeksinde sağa kayma).

Sonuç: Sonuç olarak östrojen postmenopozal kadınlarda dengeli olarak kullanıldığında genital sistem de hücresel atrofiyi önlemekle beraber, bazı durumlarda yetersiz kalmaktadır. Biz bu çalışma ile östrojenle birlikte antioksidan vitamin olan E vitamininin epitelyal matürasyonu artırdığı ve 45-54 yaş grubunda daha iyi sonuç verdiği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, Östrojen, Servikovajinal yayma, Antioksidan

T Klin Jinekoloj Obst 1997, 7:26-29

Menopoz reproduktif çağıdaki kadın yaşamında bir kilometre taşıdır. Menstürasyonun kalıcı olarak durması anlamına gelmektedir. Menopoz yaklaştıkça over fonksiyonları azalmaya başlar, ovaryum fonksiyonlarının tam kesilmesinden sonra yaymanın atrofik hale gelmesi

Geliş Tarihi: 24.02.1996

Yazışma Adresi:Dr. Melike DOĞANAY
Uzayan Sk. 5/2
Aydınliköyler, ANKARA

SUMMARY

Objective: We aimed to show the regenerative capacity of vaginal epithelium by combining both of the factors helping of regenerative capacity.

Institution: The Department of Menopause of Dr. Zekai Tahir Burak Hospital.

Materials and Methods: Among the 3800 patients, 560 were selected with age range between 45-64. Before the treatment, patients, cervicovaginal smear was analysed. The patients were divided into three groups. The first group was given vitamin E (200mgr/daily), second group conjugated oestrogen (0.625 mgr/day), third group conjugated oestrogen (0.625mgr/daily)+vitaminE (200mgr/daily). In the routine check-up of the ninth month, patients cervicovaginal smear was repeated. Statistically Chi-Square Test was used.

Results: When compared with the other groups, there was clear improvement in the initial smears were dignosed as atrophic of the third group (%31). (A shift to the righth in the maturation).

Conclusion: As a results, while estrogen reverts cellular atrophy in genital system when it's used at postmenopausal women in balance, it may not be sufficient in some cases 50 we showed that vitamin E which is an antioxidant plan together with oestrogen it increases epithelial maturation we think that gives better results at 45-54 age groups of patients.

Key Words: Menopause, Oestrogen, Cervicovaginal smear, Antioxidant

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7:26-29

doğaldır ve parabazal hücrelerinin hakimiyeti vardır. Postmenopozal kadınların %21'inde tam atrofik yayma, %40'ında orta derecede östrojenik aktivite, %10'unda yüksek östrojenik aktivite bulunabilir (1, 2). Ovaryum fonksiyonlarının durması ile östrojen yapımı durduğundan, eksik hormonun yerine konması şeklinde tedavi gerekir. Minimal etkili dozun saptanmasında vaginal yayma iyi bir yol göstericidir (3). Ancak çoğunlukla bir yaymada östrojen etkisinin derecesini tespit etmek istenir, bu nedenle östrojenik etkinin derecesini anlatan çeşitli metodlar tanımlanmıştır. Hepsinde ortak olan sınır şudur;

Yalnız östrojen etkisi olduğu zaman bu metodlar östrojenin matürasyon etkisi üzerine dayanır, bunlar matürasyon indeksi ile eozinofil ve karyopiknotik indekslerdir.

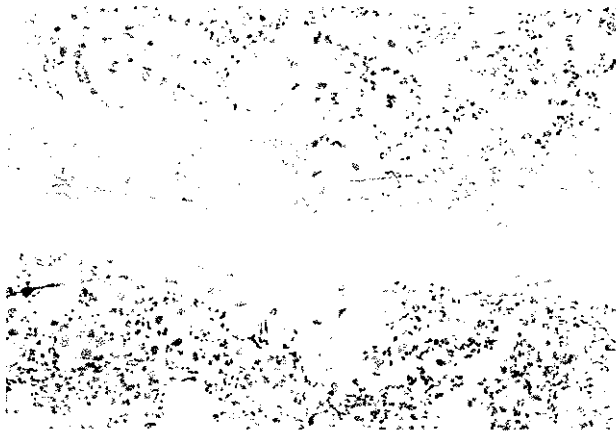
Östrojen vagina ve ektoserviksi örten hücreleri proliferatif ve olgunlaştırıcı olarak etkiler (3).

E vitamininin en çok kabul görmüş biyolojik fonksiyonu, antioksidan özelliğidir. Bunun yanı sıra hücre kültürü çalışmalarında elde edilen bilgilere göre lipid peroksidasyonu nedeniyle hücre büyümesi durduğunda d alfa tokoferol engeli ortadan kaldırılarak büyüme ve çoğalmayı tekrar stimüle edebilmektedir (4, 6). Bu noktayı göz önüne alarak bu çalışmamızda hücre yenileme özelliğine katkıda bulunan her iki maddeyi kombine ederek vajinal epitelin yenilenebilirliği özelliğini göstermeyi amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Menopoz bölümüne müracaat eden 3800 hasta arasından seçilen 560 hastanın tedavi öncesi servikovajinal yayma preparatları uygun şartlar sağlandıktan sonra (skuamokolumnar bileşke ve vajina yan duvardan ayrı lama) iki lam üzerine alındı. Saç spreyi ile standart fiksasyon sonrası patoloji bölümünde Papanicolau tekniği ile boyandıktan sonra aynı patolog tarafından değerlendirildi. Başlangıç smearleri bütün hastalarda atrofik olarak yorumlandı (Şekil 1). 3 gruba ayrılan hastalardan 1. gruba E vit (200 mgr/gün), 2. gruba konjuge östrojen (0.625mgr/gün), 3. gruba konjuge östrojen (0.625 mgr/gün) + E vit (200 mgr/gün) rejimleri uygulandı. Her bir grup 9. ayda kontrole çağırıldı. 9. ay kontrollerinde servikovajinal yayma preparatları alındı ve tekrar değerlendirildi. Östrojen etkisi için matürasyon indeksi (M) kullanıldı.

Matürasyon indeksi: Bu indeks, vajina epitelinin değişik tabakalarına ait hücrelerin sayılarak bunların yüzde oranına göre olan tanımıdır. Her sahada en azından 2x100 hücre sayılır (x40 büyütme objektifi kullanılarak) ve parabazal, intermedier ve süperfisiyal hücreler aşağıdaki tabloya yüzde olarak kaydedilir (Tablo 1).



Şekil 1. Tedaviden önce servikovajinal smear (HEX20)

Tablo 1. Matürasyon İndeks Tablosu

| | |
|-----------------------|---------------------|
| P: Parabasal hücre | P: Parabasal cell |
| I: Intermedyer hücre | I: İntermedier cell |
| S: Süperfisiyal hücre | S: Superfyciel celi |

Tablo 2. Hastaların yaş ve tedavi rejimlerine göre dağılımı

| | Grup I | Grup II | Grup III |
|---------|--------|---------|----------|
| 45-54 y | 90 | 100 | 95 |
| 55-64 y | 95 | 92 | 90 |

Tıpkı lökosit formülünde olduğu gibi parabazal hücrelerin yüzdesi sola yazılır, zira bunlar en az gelişmiş hücrelerdir, en çok gelişmiş hücre olan süperfisiyaller ise sağa yazılır. Parabazal hücre artması sola kayma olarak gösterilir, buna karşılık süperfisiyal hücrelerin artması sağa kaymayı gösterir. Çalışmamızı değerlendirirken istatistiksel olarak Ki-kare testi kullanılmış olup p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Serimizi oluşturan hastaların yaşları 45-64 arasında idi. Hastalar tedavi öncesinde 45-54 ve 55-64 yaş gruplarına ayrıldı. 1. gruptaki 185 hastanın 90'ı 45-54 yaş grubunda, 95'i 55-64 yaş grubunda idi. 1. gruptaki hastalara 200mgr/gün E vit başlandı (Tablo 2).

2. gruptaki 192 hastanın 100'ü 45-54 yaş grubunda yer alırken 92'si 55-64 yaş grubundadır. Bu gruptaki hastalara 0.625 mgr/gün konjuge östrojen başlandı. 3. gruptaki 185 hastanın 95'i 45-54 yaş grubunda iken 90'ı 55-64 yaş grubundadır. 3. gruptaki 185 hastanın 59'unda matürasyon indeksinde sağa kayma gözlemlendi (%16.5). Hastaların 17'si 45-54 yaş grubunda, 15'i 55-64 yaş grubundadır. 3. gruptaki 185 hastanın 59 unda matürasyon indeksinde sağa kayma gözlemlendi (%31.4). Bu hastaların 39'u 45-54 yaş grubunda 20'si ise 55-64 yaş grubunda yer almaktadır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bütün hücreler değişken derecelerde oksidatif atak gösterirler. Biz bunları organizmada serbest radikaller oluşturma ve oksidatif enzim sistemlerinde dejeneratif değişiklikler şeklinde gözleriz. Vücuttaki antioksidan sistemler membran lipid peroksidasyonu ve eritrosit hemolizi şeklinde defans mekanizmaları geliştirmiştir (4, 5). İşte antioksidan kabul edilen vitaminler (A;C;E) bu savunma mekanizmalarını destekleyerek vücuttaki serbest radikal oluşumunu ve hücre dejenerasyonunu önlerler (6, 7).

Bir antioksidan vitamin olan E vitamini biyolojik membranlardaki en etkili zincir kırıcı özelliğinden dolayı membran stabilitesine katkıda bulunur, önem taşıyan hücre içi

Tablo 3. Hastların yaş ve tedavi rejimlerine göre % dağılımı

| Yaş grupları | Grup I | | Grup II | | Grup III | |
|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| | MI Düzelen | Toplam Yüzde | MI Düzelen | Toplam Yüzde | MI Düzelen | Toplam Yüzde |
| 45-54 | 90-4 | %3.7 | 100-17 | %16.5 | 95-39 | %31 |
| 55-64 | 95-3 | %3.7 | 92-15 | %16.5 | 90-20 | %31 |

yapıları oksijen serbest radikallerine ve lipid peroksidasyonunun reaktif ürünlerine karşı korur. Ayrıca E vitamini uyarı-transdüksiyon bağlantılarını modüle ederek hücreyi strese karşı korur, lipid peroksidasyonuna yol açan engel, ortadan kaldırılarak hücre büyümesini stimüle eder (7-11).

Östrojen, vajina ve ektoserviksi örten hücreleri proliferatif ve olgunlaştırıcı olarak etkiler. Böylece onların büyüme ve diferansiasyonunu sağlar. Östrojen etkisi altında ince atrofik olan epitel gelişerek kalınlaşır ve çok tabakalı olur. Tam atrofik epitelde sadece bazal hücreler vardır. Bu tabakanın üstünde tek sıra halinde bulunan küçük parabazal hücreler vajinal yaymada ekfoliyel olur ve görülürler.

Östrojen etkisi altında epitel gelişmeye başlar ve kalınlaşır. Daha sonraki devrede epitel daha olgunlaşır ve daha fazla diferansiye olur. Parabazal tabaka üzerinde ayrı bir intermedier tabaka meydana getirir ve bu tabakanın kalınlığı da bir çok hücre sıralarının eklenmesiyle yavaş yavaş artar. Bu faz yaymada kendini hücrelerdeki değişikliklerle gösterir. Parabazal hücreler intermedier hücrelerle kaplandığından ekfoliyel olmaz ve artık yaymada da görünmezler. Bunların yerine önceleri mavi-gri renkte boyanan küçük intermedier hücreler sonrada eozinofilik boya alan pembe görünen daha büyük hücreler geçer (1-3). Tam östrojenizasyon sağlandıktan sonra vajina epiteli birçok hücre sıraları kapsayan kalın bir yapıya sahip olur ve intermedier tabakaların üstünde süperfisyal tabaka meydana gelir. Bu tabaka geniş, düz ve piknotik nüve kapsayan hücrelerden oluşur ve ekfoliyel olarak yaymada görülür. Normal koşullarda Papanicolau tekniği ile pembe renge boyanırlar.

Menopozda organizma, büyük değişimler içindedir. Bunların nedeni hormon balansının bozulmasıdır. Kan düzeyleri ölçülerek yapılan testlere ilaveten hormonal değişiklikleri yayma preparatlarında da gözlemleyebiliriz. Menopozda yaymanın atrofik hale gelmesi doğaldır. Tam atrofi ise her iki överin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra görülür. Karyopiknotik indeks, bu tip ile atrofik tipi tam olarak ayırt edemediğinden, değerlendirmede yeterli değildir, onun için matürasyon indeksi kullanılması uygundur.

Bizim çalışmamızda doğal menopoza girmiş, başlangıç östrojen düzeyleri düşük olan hastalar seçilmiştir. Sadece 1. grup hastalarda östrojen düzeyleri yüksek ve yayma preparatları hafif atrofikdir.

Manzanti ve Cuguni transdermal östradiol ve Medroksiprogesteron asetat kullanılarak antioksidanların

kan düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında, düşük antioksidan düzeylerinin hastalarda östrojenle progesteron kombine edildiğinde düzeldiğini gözlemlemişlerdir (12).

Mikhail, Parton ve Basu 1994'teki çalışmalarında, azalan antioksidan seviyelerinin vajina epitel hücreleri üzerine etkisini araştırmışlardır. 22 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında azalan pH'nın ve epitelyal dejenerasyonun Vajinal Kandidiazis gelişmesine yol açtığını göstermişlerdir. Beta-karoten ihtiva eden preparat verdikleri bu hastaların vajinal pH'ları yükselmiş, Kandida enfeksiyonlarında düzelmeye izlenmiş, epitelyal matürasyonda süperfisyal hücre lehine kayma gözlenmiştir (13-15),

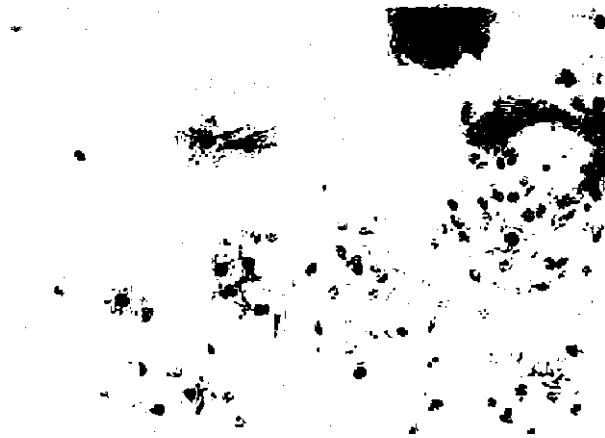
Ayrıca post menopozal kadınlarda biyokimyasal tetkikle azaldığı gösterilen antioksidan enzimleri ölçen Kumar ve arkadaşları benign ve malign meme tümörlerinin antioksidan tedavi sonrası daha ilımlı seyrettiğini göstermişlerdir (7).

Saman, Southorn ve Machlin post menopozal östrojen tedavisinin antioksidanlarla kombine edildiğinde kardiovasküler fonksiyonları bozulan kadınlarda olumlu sonuçlar alındığını gösteren çalışmalarında, olayın hücre düzeylerinde yenilenmeye yol açtığını savunmuşlardır (16-19).

Bu noktadan hareketle yaptığımız çalışmada 1. grupta yer alan 185 hastaya 200 mgr/gün E vitamini uyguladığımızda sadece 7 hastanın 9. aydaki servikovajinal yayma preparatlarında epitelyal olgunlaşma ve sağa kayma gözlemedik (%3.7). Bu oran Mikhail, Palan ve Basu'nun tüm hastalarında saptadıkları düzelmeye göre oldukça düşük ve anlamsızdır ($p < 0.05$).

2. grupta konjuge östrojen (0.625 mgr/gün) başladığımız 192 hastanın sadece 32'sinde 9. ay kontrol yaymalarında matürasyon indeksinde sağa kayma gördük (%16.5). Bu oranı Elias ve arkadaşlarına göre östrojen servikal smear'i süperfisyal hücre lehine tutar, şeklindeki sonuçlarına göre düşük ve anlamsızdır ($p < 0.05$).

3. gruptaki 185 hastaya 200 mgr E vit+0.625 mgr konjuge östrojen uygulandı. 9. ay servikovajinal yayma preparatlarında 59 hastada matürasyon indeksinde sağa kayma gözledik (%31). Bu oran gruplar arasındaki kıyaslamada anlamlı sonuç verdi ($p < 0.01$). Serimizdeki hastalan uygulanan tedavilerinin yaş gruplarına etkisi yönünden karşılaştığımızda 45-54 yaşlarında 1. grupta E vitamini tedavisi alan 90 hastanın 4'ü, 2. grupta östrojen kullanan 100 hastanın 17'si ve 3. grupta (östrojen+E vit) yer alan 95 hastanın 39'unda olumlu değişim izlenmektedir ve bunlar arasında kıyaslama yapıldığında her grupta anlamlı değişim bulunmuştur. 3. grup tedaviye daha iyi cevap vermiştir ($p < 0.01$).



Şekil 2. Tedaviden sonra servikovajinal smear (HE X 20)

55-64 yaş grubu için 1. grupta 95 hastadan 3 hasta, 2. grupta 92 hastadan 151, 3. grupta 90 hastadan 20'si matürasyon indeksinde olumlu değişiklik göstermiştir.

Gruplar kendi aralarında kıyaslanınca yaşa bağlı anlamlı değişiklik açısından grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı bir değişiklik gözlenirken ($p < 0.01$), grup 1 ve 3 arasında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Grup 3 en iyi tedaviye cevap veren grup olarak yorumlanmıştır (Şekil 2). Bu oranlar vajinal epitelin PH'sı ve gelişimi üzerine çalışan Mikhail, Palen ve Basu'nun sonuçlarıyla uyumludur.

Sonuç olarak östrojen postmenopozal kadınlarda dengeli olarak kullanıldığında genital sistemde hücresel atrofiyi önlemekle beraber, bazı durumlarda yetersiz kalmaktadır. Biz bu çalışma ile östrojenle birlikte antioksidan vitamin olan E vitamininin epitelyal matürasyonu artırdığı ve 45-54 yaş grubunda daha iyi sonuç verdiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Wachtel E.G, Exfoliative cytology in Gynaecological practice. London: Butterworth and co (publishers) Ltd. London. 1969:141-145
2. Bounds, W., Grubb, C., Metaxas *hi.*, Vessey, M., A randomized comparative trial of the performance of the Ayre and Arnavical cervical spatule. Br. J Obstet Gynecol 1976; 83: 981-987.
3. Elias A., Linthorst G., Bekker, B., Vooijs, P., G., The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes. Acta Cytol. 1982; 27/3: 225-29.
4. Rifici, VA, Khachaderian, AK. Dietary supplementation with vitamin C and E inhibits in vitro oxidation of lipoproteins. J. Am. Coll. Nutr 1993; 12: 631-37.
5. Meydani, SN., Hayek M. Vitamin E and immune response. In: Chandra RK. ed proceedings of international conference on nutrition and immunity, St. Johns Newfoundland; AQTs. Biomedical publishers and distributors 1992; 105-28.
6. Meydani M, Blumberg JB, Vitamin E. In: Rosenberg SH, ed Boston Nutrition Status Survey. London: Smith-Gordon 1992; 103-9.
7. Kumar K, Thangoraju, M., Sachdanon P., Changes observed in antioxidant system in the blood of post menopausal women with breast cancer. Biochemistry international 1991; 25: 371-80.
8. Kleinveld, HA., Naber, AH., Stalenhoef, AF. Demarcher, PN. Oxidation resistance oxidation rate and extent of oxidation of human low-density lipoprotein dependent on the oleic acid content to linoleic acid content: Studies in vitamin E deficient subject. Free radic. Biol Med. 1993; 15: 278-80.
9. Meydani SN. Barklund PM. Lui S. et al. Vitamin E supplementation enhances cell mediated immunity in healthy elderly subject. Am J Clin. Nutr 1990; 52: 557-63.
10. Meydani SN. Leka, L. Loslewski, R. Long term vitamin E supplementation enhances immune response In healthy elderly. FASEBJ. 1994; 8: A 274,
11. Meydani, SN. Meydani, M. Leka L., et al. Effect of long term vitamin E supplementation on lipid peroxidation and immune responses of young and old subjectl FASEB J. 1993; 7: A: 145.
12. Tranquilli, AL., Mazzanti, L., Cuguni, AM., et al. Transdermal estradiol and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy are both antioxidants. Gynecol Endocrinol. 1995; 9 (2): 137-41.
13. Mikhail, MS., Palan PR., Basu J. et al. Decreased betacarotene levels in exfoliated vaginal epithelial cells in women with vaginal candidiasis. Am J Reprod. Immunol. 1994; 32 (3): 221-5.
14. Meydani M., Evans WJ. Free radicals, exercise and aging IN: Yu BP, ed. Free radicals aging. Boca Raton: CRC Press 1993; 184:-204.
15. Nordmann R., Ribiere C, Raoach H. Involvement of oxygen free radicals in the metabolism and toxicity of ethanol. In: Goedde HW, Agarwal DP, eds. Genetics and alcoholism. New York : Alan R liss, 1987; 201-13.
16. Saman SA., Crawford., MH. Estrogen and cardiovascular function after menopause. J. Am. Coll. Cardiol 1995 (26 (6): 1403-10.
17. Southorn PA., Powis G. Free radicals in medicine chemical nature and biologic reactions. Mayo Clin Proc 1988; 63: 381-9.
18. Machlin LJ., Bendich A. Free radicals tissue damage: Protective role of antioxidant nutrients. FASEB J. 1987; 1: 441-5.