

Uzun Süreli Transdermal Ostradiol Tedavisinin Endometrial Histoloji ve Kanama Şekline Etkileri

EFFECTS OF LONG - TERM TRANSDERMAL ESTRADIOL THERAPY ON
ENDOMETRIAL HISTOLOGY AND BLEEDING PATTERNS

Ali Rüştü ERGÜR*, Yusuf Ziya YERGÖK**, Ercüment MÜNGEN***, Aktuğ ERTEKİN***

Yrd. Doç. Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

** Doç. Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

*** Uz. Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışma transdermal ostradiol tedavisinin uzun süreli kullanımlarında güvenilirliğini araştırmak için yapıldı.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

Materyal ve Metod: Transdermal ostradiol tedavisinin uzun süreli kullanımlarında güvenilirliğini araştırmak için, randomize 40 postmenopozal hasta üzerinde araştırma yapıldı. 1. grup hasta, 20 kişi, 28 günlük bir siklusun 25 günü 0.05 mg transdermal ostradiol alırken, 2. grup 20 kişilik hasta grubu ise aynı dozajla birlikte siklusun 13-25. günleri arasında 10 mg medroksiprogesteron asetat aldılar. Tedavi süresi ortalama olarak 1 yıl sürdü. Endometrial histolojiler ve vajinal kanama şekillen takip edildi. Vajinal kanamalar hastalar tarafından tespit edilirken, 6. ve 12.nci aylarda endometrial biopsiler alındı.

Bulgular: Kanama başlangıç, süre ve miktarı her iki grup için de benzer idi. Hiperplazi insidansı birinci grupta % 35 iken, ikinci grupta ise % 5 idi. Birinci gruptaki tüm hiperplazi vakaları daha sonra 3 aylık medroksiprogesteron asetat tedavisine alındı ve tekrar biopsi ile değerlendirildiler. Hepsinde normal endometrium tespit edildi.

Sonuç: Endometrial histoloji sonuçları ile elde ettiğimiz bilgilere göre, transdermal ostradiol, siklik progesterinler ile kullanıldığı takdirde güvenli olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Transdermal ostradiol tedavisi, endometrial histoloji, kanama şekli.

T Klin Jinekoloj Obst 1996, 6: 307-310

SUMMARY

Objective : This study was performed to determine the long-term safety of transdermal estradiol therapy.

Institution : GATA, Haydarpaşa Training Hospital, Clinic of Gynecology and Obstetrics, Istanbul.

Materials and Methods : This study was performed on 40 postmenopausal women to determine the long-term safety of transdermal estradiol therapy. The group I with 20 subjects received 0.05 mg transdermal estradiol for 25 days of each 28 days cycle while the group II with 20 subjects received the same dosage of transdermal estradiol plus 10 mg of medroxyprogesterone acetate, given from the days 13-25 of each cycle. Therapy duration was about 1 year. Vaginal bleeding patterns and endometrial histology were characterized. While the subjects recorded bleeding patterns daily, endometrial biopsies were performed at 6th and 12th months.

Results: Bleeding onset, duration and quantity were similar for both groups. The incidence of hyperplasia was 35 % and 5 % for groups I and II respectively. All cases of hyperplasia in group I were treated with sequential medroxyprogesterone acetate for 3 months, followed by rebiopsy. It was noted the normal endometrium at all.

Conclusion : Transdermal estradiol therapy is safe with respect to knowledge observed from endometrial histologies if it is administered with a cyclic progestin.

Keywords: Transdermal estradiol therapy, endometrial histology, bleeding patterns.

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6: 307-310

Geliş Tarihi: 06.01.1996

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Ali Rüştü ERGÜR
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
81327 Üsküdar / İSTANBUL

*Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Sempozyumu,
Eylül 1995 - İstanbul'da poster olarak tebliğ edilmiştir.*

T Klin Jinekoloji Obst 1996, 6

Postmenopozal kadınlarda transdermal ostradiol tedavisi ilk olarak 1986 yılında çeşitli araştırmacılar tarafından kullanılmıştır (1-3). Bu şekilde yapılan hormon replasman tedavisinin endometrial güvenilirliğini araştırmak üzere yapılmış çalışma sayısı oldukça az olup (4-6), randomize, 20'şer kişilik iki grup üzerinde, 1 yıl süren aşağıda sunduğumuz çalışmayı yaptık.

307

MATERYAL VE METOD

Her iki çalışma grubuna dahil ettiğimiz toplam 40 hastada şu özellikler arandı. 1) En az 6 aydan bu yana devam eden amenore 2) Çalışmadan en az 30 gün öncesine kadar eksojen östrojen almamış olmak 3) Intakt bir uterus 4) Östradiol düzeyinin 25 pg / ml'den az olması 5) FSH'nın 40 mIU / ml'den yüksek olması. Bütün hastalara alınan anamnez sonrasında, pelvik muayene, papanikolau smear, mammografi ve endometrial biopsi yapıldı. Bu yapılan çalışmalarda patoloji saptanmayan ve endometrial biopsilerin atrofik veya proliferatif olduğu hastalar çalışmaya dahil edildi. 20 kişilik ilk grup siklusun 25 günü 0.05 mg / gün transdermal östradiol alırken, ikinci 20 kişilik grup ise 25 günlük transdermal östradiole ilaveten siklusun 13-25. günleri arasında 10 mg / gün medroksiprogesteron asetat aldılar. Her iki grupta da tedavi bir yıl sürdü.

Hastalar 3, 6, 9 ve 12. aylarda görüldüler ve her ziyarette pelvik muayene ve ultrasonografi, 6. ve 12. ay muayenelerinde ise ilaveten pap smear, mammografi ve endometrial biopsi uygulandı. Ayrıca bütün hastalar kanamalarını günlük olarak miktar ve süre açısından (leke, hafif, orta, ağır) kaydettiler.

Birinci grupta biopsi sonucunda endometrial hiperplazi saptanan hastalarda, tedaviye 13 günlük 10 mg / gün medroksiprogesteron asetat eklendi, 3 aylık tedavi sonunda hiperplazi devam ediyorsa medroksiprogesteron asetat tekrar 3 ay için 10 mg / gün devamlı olmak üzere verildi. İkinci grupta hiperplazi saptanan hastalarda ise 3 aylık süre ile medroksiprogesteron asetat 10 mg / gün dozunda sürekli olarak verildi. Eğer her iki grupta da tedaviye rağmen hala hiperplazi devam ediyorsa bu hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Hastalar düzensiz veya fazla miktarda kanamadan şikayetçi olduklarında, ekstra ziyaretler yapılarak, bu hastalardan endometrial biopsiler alındı.

Çalışmadaki hasta özelliklerinin karşılaştırılması student t test, gruplar arasındaki kanama farklılıkları ise varyans analiz, endometrial histolojide gruplar arasındaki farklılıklar ise, x2 ve Fischer testleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo 1'de grupları oluşturan hastaların genel özellikleri gösterilmiştir. Yaş, kilo, boy ve menopoza yaşı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Her iki grupta da tedavinin yarım kaldığı hasta olmadı ve toplam 40 kişi çalışmayı tamamladı. Grup I'den 13 (% 65) hasta sadece östradiol tedavisi alır-

Tablo 1. Grupların genel özellikleri.

Table 1. General characteristics of the groups.

	Grup I	Grup II
YAŞ	51.4±1.4	52.5 ± 1.5
MENOPOZ YAŞI	45.9 ± 1.6	46.8 ± 1.6
AĞIRLIK (Kg)	62.7 ± 1.7	1.7 ± 1.6
BOY (cm)	162.8 ± 1.2	160.5 ± 0.8

ken, 7 (% 35) tanesi ise endometrial hiperplazi gelişimi nedeni ile ek olarak gestajen aldılar. İkinci grupta ise sadece 1 hasta da hiperplazi gelişimi sonucunda gestajen sürekli olarak kullanıldı.

Her iki grupta toplam 511 siklus çalışıldı. Bunlardan 250 adeti I. grup, 261 adeti ise II. gruptan idi. 511 siklusun 414 adetinde vajinal kanama izlendi. I. grupta 163 (% 65.2), II. grupta ise 251 (% 96.1) siklusta vajinal kanama izlendi. İki grupta da ortalama aylık kanama gün toplamı 5 gün idi. Kanamanın miktarı ise her iki grupta da benzer idi ve anlamlı istatistik bir fark izlenmedi.

Tablo 2'de çalışma boyunca yapılan endometrial biopsilerin dökümü izlenmektedir. İlk grupta 49, ikinci grupta 43 toplam 92 adet biopsi yapıldı. İlk gruptaki 49 biopsiden 10'unda (% 20), ikinci gruptaki toplam 43

Tablo 2. Endometrial biopsilerin dokumii.

Table 2. Presentation of endometrial biopsies.

	Grup I	Grup II
Toplam biopsi sayısı	49	43
Normal histoloji		
Yetersiz	2	2
Atrofi	3	6
Proliferatif	6	3
Sekretuar	7	7
Sekretuar + progestasyonel etki	g	16
Persistan proliferatif	12	7
Toplam normal biopsi	39	41
Anormal histoloji		
Basit hiperplazi	6	2
Kistik hiperplazi	2	0
adenomatöz hiperplazi	2	0
Toplam anormal piopsiler	10	2

biopsiden ise 2'sinde (% 4.6) hiperplazi saptandı. Hiçbir biopsi de atipik hiperplazi veya adenokarsinom saptanmadı. Bütün hiperplazik vakalar tedavi sonrasında progestasyonel etki veya sekretuar endometrium olarak tespit edildiler.

Birinci grupta biopsi sonucunda endometrial hiperplazi saptanan hastalarda, tedaviye 13 günlük 10 mg / gün medroksiprogesteron asetat eklendi, 3 aylık tedavi sonunda hiperplazi devam ediyorsa medroksiprogesteron asetat tekrar 3 ay için 10 mg / gün devamlı olmak üzere verildi. İkinci grupta hiperplazi saptanan hastalarda ise 3 aylık süre ile medroksiprogesteron asetat 10 mg / gün dozunda sürekli olarak verildi. Her iki grupta da tedaviye rağmen hiperplazi devamlılığı izlenmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, transdermal yol ile uzun süreli östradiol kullanımının güvenilirliğini araştırmak istedik. Endometrium üzerine olan etkilerini araştırmak üzere 0.05 mg / gün dozajını kullandık. Dozaj olarak 0.05 mg'ı seçmemizin sebebi, çalışmanın yapıldığı dönemde transdermal preparatın tek tipte olması idi. Hasta grupları randomize seçilmesine rağmen, ilaç kullanan hastaların kimliği gizli tutulmadı. Böylelikle sadece östrojen kullanan hastaların daha dikkatli takip edilmesi sağlandı.

Transdermal sistem ile karşılanmamış östrojen verilmesinin bazı kişilerde endometriumda hiperplazi oluşturabileceği düşüncesinden yola çıkarak çalışmaya başladık. Gestajen olmaksızın oral östrojen alan kişilerde hiperplastik endometrium oluşabileceği (7) tespit edilmiş olup, bir çalışmada 15 ay düşük ve yüksek doz (0.625 mg ve 1.25 mg konjuge östrojen) sıklık östrojen alan hastalarda, hiperplazi gelişme insidansı % 18 ve % 32 olduğu gösterilmiştir (8). Bir diğer çalışmada ise 9 ay süre ile oral östrojen alan kadınların % 12'sinde hiperplazi tespit edilmiştir (9). Oral östrojen alan kadınlarda hiperplazi riskini Schiff ve ark. (10) % 44, Gelfand ve Ferenczy (11) ise 0.625 mg ile % 30, 1.25 mg ile de % 50 olarak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise sadece östrojen kullanan grupta hiperplazi insidansı % 35, medroksiprogesteron asetat ile birlikte östrojen kullanan grupta ise % 5 idi. Birçok çalışmada belirtildiği gibi östrojenin progesteron ile birlikte kullanımının hiperplazi insidansını azalttığını (12-15) bizde çalışmamızdaki sonuçlarımızla doğruladık. Uzun süreli transdermal östradiol ile progesteronun birlikte kullanımının, literatür ile uyumlu olarak (16-17), güvenilir olduğunu gördük.

Hiperplazi gelişen toplam 8 hastanın 6'sında basit hiperplazi, 1 tanesinde kistik hiperplazi, 1 tanesinde ise de adenomatöz hiperplazi saptandı. Hiç atipik hiperplazi veya adenokarsinoma rastlanmadı.

Bu çalışmanın sonucuna göre, en az bir yıl süre ile transdermal östradiol'ün 0.05 mg / gün ve medroksiprogesteron asetatın birlikte kullanımının % 5 gibi düşük hiperplazi insidansı ile güvenilir olduğu görülmektedir. % 5 gibi düşük hiperplazi riski olduğundan, gestajenle birlikte transdermal östradiol kullanımında yıllık endometrial biopsi alınmasına gerek yoktur. Fakat vajinal kanama düzensizliği olan tedavi altındaki hastalarda endometrial biopsi şarttır. Endometrial hiperplazi saptanan hastalarda da sürekli medroksiprogesteron asetat kullanımı ile bu patoloji de tedavi edilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, et al. Treatment of hot flushes with transdermal estradiol administration. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 627-32.
2. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17-(estradiol: Comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 1099-106.
3. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. N Engl J Med 1986; 314: 1615-20.
4. De Cecco L, Leone M, Gerbaldo D, Venturini PL, Rissone R, Messeni Leone M. Steroid therapy and the endometrium: biological and clinical implications. Ann N Y Acad Sci 1991; 622: 296-301.
5. Ooterbaan HP, et al. The effects of continuous combined transdermal oestrogen-progestogen treatment on bleeding patterns and the endometrium in postmenopausal women. Maturitas 1995; 21(3): 211-9.
6. Lindgren R, Risberg B, Hammar M, Berg G, Pryse-Davles J. Endometrial effects of transdermal estradiol/norethisterone acetate. Maturitas 1992; 15(1); 71-8.
7. Pang SC, Greendale GA, Cedars MI, Gambone JC, Lazone K, Eggena P, Judd HL. Long-term effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 1993; 59(1): 76-82.
8. Whitehead MI, King RJB, McQueen J, Campbell S. Endometrial histology and biochemistry in climacteric women during oestrogen and oestrogen / progestogen therapy. J RSoc Med 1979; 72:322-7.

9. Sturdee DW, Wade-Evans T, Paterson MEL, Thorn M, Studd JW. Relations between bleeding pattern, endometrial histology, and oestrogen treatment In menopausal women. Br Med J 1978; 1:1575-7.
10. Schiff I, Sela H, Cramer D, Tulchinsky D, Ryan K. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. Fertil Steril 1982; 37: 79-82.
11. Getfand M, Ferenczy A. A prospective 1-year study of estrogen and progestin In postmenopausal women: Effects on the endometrium. Obstet Gynecol 1989; 74:398-402.
12. Whitman G, Townsend FT, Pryse-Davies J, Ryder TA, King RJ. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. N Engl J Med 1981; 305:1599-605.
13. Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Davies J, King RJB, Whitehead MI. Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenized postmenopausal endometrium. Br Med J 1983; 287:1241-5.
14. Gal D. Hormonal therapy for lesions of the endometrium. Semin Oncol 1986; 13: 33-6.
15. Ferenczy A, Getfand MM. The biologic significance of cytologic atypia In progestagen treated endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:126-31.
16. Seçkin NC, Turhan NO. Postmenopozal hormon replasman tedavisinde uygun ilaç seçimi. Yeni Tip 1994; 11(2): 69-75.
17. Williams DB, Moley KH. Progestin replacement in the menopause: effects on the endometrium and serum lipids. Curr Opin Obstet Gynecol 1994; 6(3): 284-92.