

# Transdermal Hormon Replasman Tedavisinin Kan Lipid-Lipoprotein Düzeylerine Etkileri

## THE EFFECTS OF TRANSDERMAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON LIPID-LIPOPROTEIN LEVELS

İbrahim Serdar SERİN\*, Ercan AYGEN\*\*, Figen NARİN\*\*\*, Mustafa BAŞBUĞ\*\*, Ünal YİRMİBEŞ\*\*\*\*

\* Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr.Gör.,  
\*\* Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
\*\*\* Uz.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,  
\*\*\*\* Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Arş.Gör., KAYSERİ

### Özet

**Amaç:** Devamlı ve kesintili transdermal östrojen tedavilerinin lipid-lipoprotein düzeylerine etkilerini karşılaştırarak, kardiovasküler sisteme daha yararlı tedavi protokolünü bulmaktır.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kayseri.

**Materyel ve Metod:** 41 hasta rastgele iki gruba ayrılarak I. Gruba (n=17) transdermal E2 50 mg haftada iki kere 21 gün, ikinci gruba transdermal E2 50 mg devamlı verildi. Her iki grup hastanın tedavisine 10 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) 12 gün(14-25. günler) ilave edildi. Kan total kolesterol (T-K), trigliserid (TG), LDL-kolesterol (LDL-K), HDL-kolesterol (HDL-K) ve VLDL-kolesterol (VLDL-K) düzeyleri tedavinin başlangıcında ve altıncı ay sonunda belirlendi. Bu değerler grup içinde paired-t, gruplar arasında ise unpaired-t testi ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** T-K, TG, VLDL-K altıncı ay sonunda her iki grupta da istatistiksel anlamlı düzeyde azaldı (p<0.05). LDL-K yalnızca devamlı tedavi grubunda istatistiksel anlamlı azaldı (p<0.05). HDL-K düzeylerinde artma her iki grupta da istatistiksel düzeyde anlamlı değildi (p>0.05). T-K, LDL-K, HDL-K, TG ve VLDL-K seviyeleri gruplar arasında karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve altıncı ay sonunda istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05).

**Sonuç:** Çalışmamız sonucunda transdermal tedavinin devamlı uygulanması LDL-K düzeylerini daha olumlu etkiledi. Transdermal tedavinin devamlı uygulanmasının kardiovasküler sisteme daha yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler :** Transdermal tedavi,  
Lipid-lipoprotein profili,  
Kardioprotektif etki

T Klin Jinekolo Obst 2001, 11:160-163

Postmenopozal dönemde artan kardiovasküler hastalık (KVH) riski hormon replasman tedavisi (HRT) ile

**Geliş Tarihi:** 31.03.2000

**Yazışma Adresi :** Dr.İbrahim Serdar SERİN  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
KAYSERİ

### Summary

**Objective :** To compare the sequential and continuous transdermal estrogen replacement therapy on lipids and lipoproteins and to find out which one is more beneficial for cardiovascular system.

**Institution:** Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Kayseri.

**Materials and Methods:** 41 patients were consecutively assigned to two groups. The first group(n=21) received transdermal 17  $\beta$  estradiol 50 mg/day for 21 days and the second group(n=20) received transdermal 17  $\beta$  estradiol 50 mg/day on a continuous basis. Ten mg medroxyprogesterone acetate was added between 14th and 25th days to each group. Blood total cholesterol (T-C), triglyceride (TG), LDL-C, HDL-C and VLDL-C levels were determined before the study and after 6 months. These values were compared with paired t-test in the groups and unpaired t-test between the groups.

**Results:** T-C, TG and VLDL-C levels decreased significantly in each group at the end of the sixth month (p<0.05). LDL-C decreased significantly only in the second group (p<0.05). There was no difference in HDL-C levels in each group (p<0.05). No difference was observed in T-C, HDL-C, LDL-C, VLDL-C and TG levels between groups before and after the therapy (p>0.05).

**Conclusion:** Continuous transdermal therapy had a better effect on LDL-C levels. We think that continuous transdermal treatment may be more beneficial for cardiovascular system.

**Key Words :** Transdermal treatment,  
Lipid-lipoprotein profile,  
Cardioprotective effect

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:160-163

%50 oranında azalmaktadır (1-3). HRT'nin lipid-lipoprotein düzeylerine etkileri kardioprotektif etkinliğin yaklaşık %30'unu meydana getirir (4,5). Farklı östrojen, progesteron türlerinin oral veya transdermal yollarla uygulanımı lipid-lipoprotein profilini farklı şekilde etkilemektedir (6).

Transdermal tedavi oral tedaviye nazaran daha az kullanılmakla birlikte, başta trigliseridler olmak üzere lipid-lipoprotein düzeylerini olumlu etkilediği çeşitli çalış-

malarda gösterilmiştir (7,8). Diğer tedavi rejimlerinde olduğu gibi transdermal tedavi de devamlı ve kesintili kullanılmaktadır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, transdermal tedavinin devamlı ve kesintili kullanımının lipid-lipoprotein düzeylerine etkilerini araştırarak, bu iki tedavi protokolünün kardioprotektif etkinliğini karşılaştırmaktır.

### Materyel ve Metod

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. Menopoz Polikliniğinde yapıldı. Yaşları 45-55 arasında olan, son adetlerini en az bir yıl önce gören, sigara alkol kullanmayan, diabetes mellitus, hipertansiyon, akut ve kronik karaciğer hastalığı ve tromboemboli gibi sistemik bir hastalığı olmayan 41 postmenopozal dönem kadını çalışmaya alındı. Postmenopoz durumu FSH> 30 IU/l, LH> 30 IU/l ve E2<40 pg/ml hormonları ve bir yıldır adet görmeme anamnezi ile teyit edildi (9).

Hastalar randomize olarak kesintili ve devamlı HRT alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Birinci gruba transdermal E2 50 mg (Estraderm TTS 50- Novartis) haftada iki kere 21 gün boyunca verilirken, ikinci gruba aynı tedavi devamlı verildi. Her iki gruba da 10 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) (Farlutal-Deva) tedavinin 14. gününden itibaren 12 gün süreyle verildi. Yedi hasta kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Her iki grupta da 17 hasta çalışmayı tamamladı. Tüm hastaların fizik, pelvik ve meme muayeneleri, pap-smear incelemeleri ve mamografileri tedavi öncesi ve tedavinin altıncı ayında yapıldı.

Tedavi öncesi ve altı ay sonrası hormon profili, böbrek ve karaciğer fonksiyonları rutin bakıldı. Total kolesterol (T-K), LDL-kolesterol (LDL-K), HDL-kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG) ve VLDL-kolesterol (VLDL-K) tetkikleri tedavi öncesi ve altı ay sonrası değerlendirildi. Bu ölçümler için kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben, ön kol venalarından alındı.

T-K (Kone instruments, Espoo, Finland), TG (Kone instruments, Espoo, Finland), HDL-K (Kone instruments, Espoo, Finland) ölçümleri enzimatik yöntemle, teknikon RA-XT makinesiyle biyokimya ünitesinde çalışıldı.

VLDL-K: TG/5 ve LDL-K : T-K - (HDL-K + VLDL-K) formülleriyle her hasta için ayrı hesaplandı (10).

İstatistiksel analizde grup içi incelemelerde paired-t testi, gruplar arası değerlendirmede unpaired-t testi kullanıldı. Değerler ortalama  $\pm$  standart deviasyon ( $X \pm SD$ ) şeklinde alındı.

### Bulgular

Çalışmaya aldığımız hastaların ortalama yaş, ortalama menopoz süresi ve BMI Tablo 1'de görülmektedir. Yaş, menopoz süresi ve BMI açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo 1.** Birinci ve ikinci grubun yaş, BMI ve menopoz sürelerinin karşılaştırılması

	n	Yaş Ortalaması	BMI	Menopoz Süresi
I. GRUP	17	48.9 $\pm$ 2.2	24.6 $\pm$ 1.9	2.0 $\pm$ 1.1
II. GRUP	17	49.8 $\pm$ 2.6	25.0 $\pm$ 1.6	2.2 $\pm$ 1.1

**Tablo 2.** I. Grubun başlangıç ve altıncı ay serum T-K (mg/dl), LDL-K (mg/dl), HDL-K(mg/dl), VLDL-K(mg/dl) ve TG(mg/dl) değerleri

	n	Başlangıç Değeri	6. Ay Değeri
I. grup	17	T-K	237.3 $\pm$ 40
		LDL-K	157.5 $\pm$ 30.9
		HDL-K	47.5 $\pm$ 8.8
		VLDL-K	32.9 $\pm$ 14.6
		TG	165.9 $\pm$ 72.1
			6. Ay Değeri
			219 $\pm$ 41.6 *
			139.6 $\pm$ 36.2
			51.8 $\pm$ 8.3
			28 $\pm$ 13.5*
			140.1 $\pm$ 68.8 *

\* Başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ )

**Tablo 3.** II. Grubun başlangıç ve altıncı ay serum T-K (mg/dl), LDL-K (mg/dl), HDL-K (mg/dl), VLDL-K (mg/dl) ve TG (mg/dl) değerleri

	n	Başlangıç Değeri	6. Ay Değeri
II. grup	17	T-K	219.5 $\pm$ 45.7
		LDL-K	137.4 $\pm$ 46.9
		HDL-K	43.9 $\pm$ 10.8
		VLDL-K	37.4 $\pm$ 15.2
		TG	189.2 $\pm$ 75.6
			6. Ay Değeri
			198 $\pm$ 35.2 *
			118.7 $\pm$ 33.8 *
			49.3 $\pm$ 10.5
			30.1 $\pm$ 13.5 *
			152.7 $\pm$ 68.6

\* Başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ )

İki grubun T-K, HDL-K, LDL-K, VLDL-K ve TG değerleri tedavi öncesi ve altıncı ay bitiminde tespit edildi.

Birinci grupta T-K, TG ve VLDL-K değerleri altıncı ay bitiminde istatistiksel olarak anlamlı azalırken ( $p<0.05$ ), HDL-K ve LDL-K değerlerinde istatistiksel düzeyde anlamlı değişme gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

İkinci grupta ise T-K, TG, VLDL-K ve LDL-K düzeyleri aynı süre sonunda anlamlı biçimde azalırken ( $p<0.05$ ), HDL-K düzeylerinde değişiklik olmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, tedavinin başlangıcında ve altıncı ay sonunda serum T-K, LDL-K, HDL-K, VLDL-K ve TG ortalamaları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

### Tartışma

Üreme çağındaki kadınlarda KVH morbidite ve mortalite riski aynı yaş grubundaki erkeklerden daha az iken,

postmenopozal dönemde kadında bu risk belirgin olarak artmaktadır (2,3). Postmenopozal dönemde lipid-lipoprotein profilinde ortaya çıkan olumsuz değişikliklerin bu risk artışında önemli bir payı olduğu bilinmektedir (1-3). Önemli bir KVH risk faktörü olan LDL-K ve yine kötü kolesterol grubuna alınan VLDL-K ün artmış seviyeleri KVH riski artışı ile beraberken, HDL-K artışı bu riski azaltmaktadır (1,2,11,12). Trigliseridler ise KVH gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (13,14).

Menopoz sonrası T-K, LDL-K, VLDL-K ve TG artarken, HDL-K de azalma görülmektedir. HRT'nin oral veya transdermal kullanımı bu olumsuz değişiklikleri düzelterek, KVH riskinin azalmasına katkıda bulunmaktadır (7,11-15). Oral ve transdermal HRT T-K ve LDL-K düzeylerini azaltmaktadır. Ancak oral HRT de TG düzeyleri artarken, transdermal tedavi TG'yi azaltmaktadır (6-8,16).

Crook ve arkadaşları (7) devamlı transdermal 17  $\beta$  E<sub>2</sub> 50  $\mu$ g + transdermal noretindron asetat 0.25 mg/kg (14-28. günler) ve devamlı oral 0.625 mg konjuge östrojen + norgestrel 0.15 mg (12-28. günler) ile yaptıkları çalışmada 6. ayda her iki grupta da T-K ve LDL-K düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir (p<0.05). Bunun yanında TG'in oral tedavi ile artarken, transdermal tedavide azaldığını (p<0.05), HDL-K'ün ise her iki grupta da farklılık göstermediğini saptamışlardır (p>0.05) (7).

Aynı grup bu çalışmayı üç yıl sürdürdüklerinde 6. aydaki lipid - lipoprotein değişikliklerinin devam ettiğini rapor etmişlerdir (8).

Literatürü incelediğimizde, kesintili ve devamlı transdermal tedavi protokollerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu iki tedavi protokolünü karşılaştırdığımız çalışmamızda iki tedavi grubumuzda da T-K, TG ve VLDL-K istatistiksel anlamlı azalırken (p<0.05), HDL-K düzeyleri iki grupta da farklılık göstermedi (p>0.05). Altıncı ay sonunda LDL-K'ün yalnızca devamlı tedavi alan hastalarımızda istatistiksel düzeyde anlamlı azalma gösterdiği saptandı (p<0.05). Çalışmamız Crook ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışma ile benzerlik göstermekle birlikte, ortaya çıkan farklılıklar, kullanılan progesteronların çeşitlerinin, kullanım sürelerinin ve dozlarının farklı olmasından kaynaklanabilir.

Cortellaro ve arkadaşları (17) ise transdermal 17  $\beta$  E<sub>2</sub> 50  $\mu$ g 1-21. günler + 10 mg MPA 8 gün ile oral CEE 0.625 mg devamlı + 10 mg MPA 8 gün verdikleri iki grup hastayı karşılaştırmışlardır. Çalışmalarının 6. ayında T-K ve LDL-K her iki grupta, TG'in ise yalnızca transdermal tedavi grubunda anlamlı düzeyde azaldığını bildirmişlerdir (p<0.05). HDL-K düzeylerinde farklılık saptamamışlardır (p<0.05) (16). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Cortellaro ve arkadaşlarının (17) kesintili transdermal tedavi gruplarında LDL-K de belirledikleri istatistiksel anlamlı azalma progesteron kullanım sürelerinin ve bizden az olmasına bağlanabilir. Ancak endometrial hiperplazi ve

endometrium kanserinden korunmak için östrojen tedavisine 10-14 günlük progesteron eklenmesi gerektiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (18-20). Bu nedenle bizim çalışmamızda progesteron kullanım süresi ve dozu azaltılmamıştır.

Transdermal HRT'nin karaciğer metabolizmasına etkisinin az olması nedeniyle HDL-K düzeylerine etkisi de minimal olmaktadır (7,8). Buna karşılık Hanngi ve arkadaşları (15) kesintisiz transdermal 17  $\beta$  E<sub>2</sub> 50  $\mu$ g + 14 gün 10 mg didrogesteron tedavisi verdikleri hastalarında 24. ay sonunda HDL-K düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış rapor etmişlerdir. Yine Nieto ve arkadaşları (21) kesintisiz 17  $\beta$  E<sub>2</sub> 80  $\mu$ g + didrogesteron 10mg 14 gün uyguladıkları hastalarında 6. ay sonunda HDL-K'de anlamlı artış saptarken, LDL-K'de farklılık saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise 6 aylık tedavi sonucunda HDL-K düzeylerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak tedavi süremiz uzatıldığında özellikle devamlı transdermal östrojen tedavisi alan hastalarımızda HDL-K'ün anlamlı düzeyde artabileceğini düşünüyoruz. Nitekim Şan ve arkadaşları (22) 17  $\beta$  E<sub>2</sub> 50  $\mu$ g verdikleri cerrahi menopozlu hastalarında 12. ay sonunda HDL-K düzeylerinde anlamlı artış saptamışlardır. Bizimde konuyla ilgili uzun dönem çalışmalarımız devam etmektedir. Bu çalışmalar sonucunda transdermal tedavinin uzun dönemde lipid-lipoprotein profili ve diğer parametreler üzerine olan etkileri aydınlatılabilecektir.

KVH gelişiminde önemli bir risk faktörü olan LDL-K düzeylerinin yalnızca devamlı tedavi grubumuzda farklılık göstermesi, tedaviye ara verilen periyodların lipid-lipoprotein profilinde gözlenen olumlu değişiklikleri azaltabileceğini göstermektedir.

HRT'nin kullanım süresiyle ilgili tartışmalar hala sürerken, kesintili tedavi protokollerinde altı aylık bir dönemde faydalı etkiler azalabilmektedir. Sonuçta transdermal hormon replasman tedavisinin devamlı kullanımının uzun dönemde kardiovasküler sisteme daha yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Stevenson JC. Are changes in lipoproteins during HRT important? Br J Obstet Gynaecol 1996; 103(suppl): 39-44.
2. Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. Obstet Gynecol 1990; 75(suppl): 18-25.
3. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. Ann NY Acad Sci 1990; 592: 193-203.
4. Collins P, Beale CM, Rosano GMC. Oestrogen as a calcium channel blocker. Eur Heart J 1996; 17(suppl): 27-31.
5. Wilcox JG, Sevanion A, Hwan J, Stanczyk FZ, Hodis HN, Lobo RA. Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low density lipoprotein. Fertil Steril 1997; 67: 57-66.
6. Reviews. Newer HRT regimens. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:

- 1109-15.
7. Crook D, Cust MR, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC, Whitehead MI, Wynn V. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: Effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 950-5.
  8. Whitcroft SI, Crook D, Marsh MS, Ellerington MC, Whitehead MI, Stevenson JC. Long term effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on serum lipid and lipoprotein concentrations. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 222-6.
  9. Chen FP, Lee N, Wang CH, Cherng WJ, Soong YK. Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998; 69: 267-73.
  10. Segal P, Bachorik PS, Rifkind B, Robert IL. Lipids and dyslipoproteinemia. In: Henry JB(edt), *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. W.B. Saunders Company. Canada 1984: 180-201.
  11. Castelli WP. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1553-60.
  12. Bush TL. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Eur Heart J* 1996; 17(suppl): 9-14.
  13. Kafonek S. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction. *Drugs* 1994; 47 (suppl 2): 16-24.
  14. Mattson LA, Samsioi G, Schoultz BV, Uvebrant M, Wiklund I. Transdermally administered oestradiol combined with oral medroxyprogesterone acetate: The effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 450-3.
  15. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhauser MH. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): A randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 708-17.
  16. Dirican M, Sarandöl E, Uncu G, Tokullugil HA. Postmenopozal kadınlarda tibolon ve transdermal östrojen kullanımının lipid düzeylerine ve apolipoprotein-b içeren lipoproteinlerin oksidasyonuna etkisi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1999; 13: 202-7.
  17. Cortellaro M, Nencioni T, Boschetti C. Cyclic hormonal replacement therapy after the menopause: Transdermal versus oral treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41 :555-9.
  18. Ettinger B. Optimal use of postmenopausal hormone replacement. *Obstet Gynecol* 1988; 72(suppl): 31-6.
  19. Mooren MJ, Demacker PNM, Bloom HJ. The effect of sequential three monthly hormone replacement therapy on several cardiovascular risk estimators in women. *Fertil Steril* 1997; 67: 67-73.
  20. Casper RF, Chapdelaire A. Estrogen and interrupted progestin: A new concept for menopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1188-96.
  21. Nieto JJ, Cogswell D, Jesinger D, Hardiman P. Lipid effects of hormone replacement therapy with sequential transdermal 17 -beta-estradiol and oral dydrogesterone. *Obstet Gynecol* 2000; 95(1): 111-4.
  22. Şan K, Api M, Ünsal M, et al. Cerrahi menopozda kullanılan konjuge östrojen, transdermal östradiol ve tibolonun lipid profili ve kardiovasküler risk üzerine etkileri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1999; 13: 30-5.