

Lokal Östriol ve Konjuge Östrojenin Vagina Epitel Gelişimi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

THE COMPARISON OF THE EFFECTS OF LOCAL ESTRIOL CREAM AND CONJUGATED ESTROGEN CREAM ON VAGINAL EPITHELIUM

Nesrin AKÇA*, Gülseren ERHAN*, Serpil BOZKURT**, Erol Rüştü BOZKURT

* Uz.Dr.SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

** Doç.Dr.SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Atrofik vajinit olgularında lokal östriol ve konjuge östrojen kremlerinin vagina epiteli gelişimi üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak araştırmak.

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

Materyel ve Metod: Atrofik vajinit bulguları taşıyan veya pelvik relaksasyon nedeniyle operasyon için yatırılmış olan toplam 35 postmenopozal olgu çalışma kapsamına alındı. 15 olgu kontrol grubunu oluştururken, 10 olguya östriol krem (0.5-1 mg/gün), 10 olguya da konjuge östrojen krem (1.25 mg/gün) intravajinal olarak 7-10 gün süreyle verildi. Vagina epitel gelişimi üzerine olan etkileri histopatolojik ve histokimyasal olarak araştırıldı. Epitel kalınlığı, sıra sayısı, diferansiyasyon derecesi, epitel içi glikojen varlığı ve keratin miktarı kriter alınarak epitel proliferasyon ve matürasyonu incelendi.

Bulgular: Lokal östrojen uygulanan grupta, kontrol grubuna oranla vagina epiteli gelişim parametrelerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık bulundu. Östriol ve konjuge östrojen verilen olgular kendi aralarında karşılaştırıldığında, östriol grubunun epitel puanlarında istatistiksel anlamlı bir yükseklik saptandı.

Sonuç: Atrofik vajinit olgularında, lokal östrojen tedavisi ile kısa zamanda iyi bir epitel gelişimi sağlanmaktadır. Östriol krem, konjuge östrojene göre daha iyi bir epitel yanıtı oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vagina epiteli, Östriol vaginal krem, Konjuge östrojen vaginal krem

T Klin Jinekoloj Obst 1997, 7:37-40

Postmenopozal dönemde osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklarla birlikte genitoüriner sisteme ait yakınmalar da önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Östrojen eksikliği mukoza yüzeylerinde yaşam kalitesini etkileyen birçok semptomu neden olmaktadır.

Geliş Tarihi: 01.12.1995

Yazışma Adresi: Dr.Gülseren ERHAN
A.Adnan Saygun Cad. Gündeş Apt. 2/9
80630 Ulus-Etiler, İSTANBUL

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7

SUMMARY

Objective: Our purpose was to compare the effects of local estriol cream and conjugated estrogen cream in atrophic vaginitis patients.

Institution: Istanbul Social Security Association Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology.

Materials and Methods: 35 postmenopausal patients who were planned to have an operation due to pelvic relaxation or who had atrophic vaginitis were taken into trial. 3 groups were formed. Control group consisted of 15 patients, estriol group and conjugated estrogen group consisted of 10 patients each. Estriol cream (0.5-1 mg/day) and conjugated estrogen cream (1.25 mg/day) were applied for 7-10 days intravaginally to related groups. The effects of these creams were evaluated histopathologically and histochemically. The proliferation and maturation of the epithelium were investigated according to the thickness of epithelium, differentiation degree, number of epithelium row, presence of glycogen in epithelium and creatin value.

Results: There was a statistically significant improvement in both of the local estrogen treatment groups when compared to the control group. On comparing the estriol group to conjugated estrogen group, estriol group had a significant higher epithelium score than the conjugated estrogen group.

Conclusion: In atrophic vaginitis, treatment with local estrogens has beneficial influences on improvement of epithelium. In this trial estriol cream had a better epithelium response than conjugated estrogen.

Key Words: Vaginal epithelium, Estriol vaginal cream, Conjugated estrogen vaginal cream

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7:37-40

Vaginitis, vaginada kuruluk, kaşıntı, cinsel ilişkide ağrı, idrar yaparken ağrı, sık idrara çıkma, inkontinens gibi yakınmalar artmaktadır (1-4). Sorunun çözümü ise eksik olan hormonu yerine koymaktır. Bu tür yakınmalar karşısında, kısa sürede, çabuk sonuç alınması, sistemik yan etkilerinin az olması ya da hiç olmaması nedeniyle lokal östrojen uygulaması orale tercih edilmektedir (4-6). Bu amaçla kullanılan çeşitli preparatlar mevcuttur.

Bu çalışmada östriol ve konjuge östrojen kremlerinin vagina epiteli üzerine etkileri histopatolojik ve histokimyasal olarak araştırıldı.

MATERYEL VE METOD

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine genitoüriner atrofiye bağlı yakınmalarla başvuran veya operasyon için yatırılan toplam 35 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların en az bir yıldan beri menopozda olmasına ve son 6 ay içerisinde östrojen replasman tedavisi almamış olmasına dikkat edildi. Olgularda atrofik vaginitis ve pelvik relaksasyon bulguları dışında jinekopatolojik bir bulgu saptanmadı. 10 olguya lokal östriol krem (Grup I), 10 olguya lokal konjuge östrojen krem (Grup II) verildi. 15 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Östriol 0.5-1 mg/gün, konjuge östrojen ise 1.25 mg/gün olarak 7-10 gün süreyle vagina içine uygulandı.

Uygulama süresi sonunda poliklinik olgularından vagina 1/3 üst kısmından biyopsi ile, operasyon (kolporafi) olgularından ise fazla mukozanın eksizyonu ile materyal elde edildi. Vaginal biyopsi materyalinin histopatolojik ve histokimyasal incelenmesi hastanemiz Patoloji Ünitesinde yapıldı ve aşağıdaki kriterler değerlendirildi.

A. Epiteldeki Değişiklikler

1. Epitel kalınlığı: Mikrometre olarak ölçüldü ve her 50 mikrometre kalınlık için 1 puan verildi.

2. Epitel sıra sayısı: Her olgu için epitel sırası sayıldı ve her iki sıra, 1 puan ile değerlendirildi.

3. Epitel diferansiyasyon derecesi: En üst sıradaki hücre tipinin parabazal, intermediyer veya süperfisyel tipte oluşuna göre, Meisels'in vaginal sitolojide uyguladığı MV (Maturation Value) örnek alındı. Süperfisyel hücreye kadar diferansiyasyon "10", intermediyer diferansiyasyon "5", parabazal hücre düzeyinde kalış "0" puan olarak değerlendirildi.

4. Hücre içi glikojen: Varlığına "1", yokluğuna "0" puan verildi.

5. Keratin miktarı: Keratin yapımı gerek hematoksilen -eozin, gerekse histokimyasal olarak keratin için spesifik olan "perforic asid-alcian blue" boyama yöntemiyle değerlendirildi. Keratin miktarı derecesine göre (+):0, (++)5, (+++):10 olarak puanlandı.

B. Subepitelial Bağ Dokusundaki Değişiklikler

Kollagen lif zenginliği ve damarlanma sıklığı; derecesine göre 1,2,3 olarak puanlandı. Sonuç olarak gerek epiteldeki, gerekse subepiteldeki değişikliklere ait puanlar kendi içlerinde toplanarak, her olgu için bir epitel puanı (EP) ve bir subepitel puanı (SP) elde edildi.

Grup I ve II'ye ait puanlar birbirleriyle ve ayrı ayrı kontrol grubuyla karşılaştırılarak kullanılan her iki östrojen preparatının, epitel maturasyonu ve proliferasyonu üzerindeki etkileri gösterilmeye çalışıldı, istatistiksel değerlendirme için student-fisher testi (t-testi) uygulandı.

BULGULAR

Olguların ortalama yaşları, postmenopoz süreleri ve klinik tanıları Tablo 1'de gösterildi. Grup I'de yaş dağılımı 46-64, Grup II'de 54-75, Kontrol grubunda 43-65 yaşları arasında değişmekteydi.

Tablo 1. Olguların klinik tanı yaş ortalaması ve postmenopozal sürelerinin gösterimi

	Grup I	Grup II	Kontrol
Yaş ortalaması	54.6	62.2	56
Postmenopozal süre (Ortalama)	8.1	14.8	8.2
Klinik Tanı			
Prolapsus uteri	3	5	8
Sistorektosel	2	2	-
Atrofik vaginit	5	3	7

Tablo 2. Olguların epitel (EP) ve subepitel (SP) puanlarının gösterimi

	Grup I	Grup II	Kontrol
Epitel puanı	36.4±9.15	27.6±8.25	15.86±8.40
Subepitel puanı	4.7±0.67	4.6±0.84	4.73±0.70

Tablo 3. Olguların tek epitel sıra kalınlığı (mikrometre olarak)'nın gösterimi

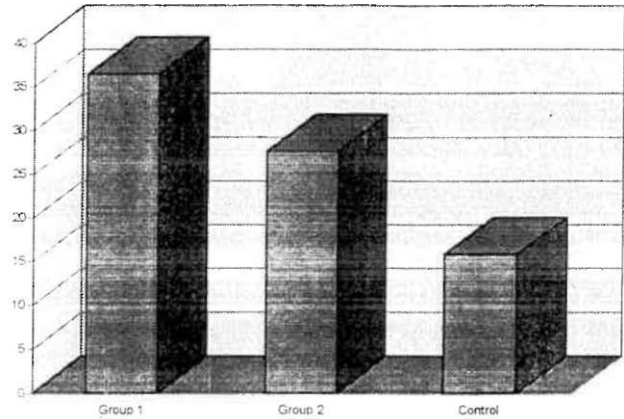
Grup I	Grup II	Kontrol
19.95±3.52	17.40±4.59	11.63±3.56

Olguların EP ve SP'ları Tablo 2'de gösterildi. Grup I ve II'nin EP'ları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bir yükseklikte bulundu ($p<0.001$).

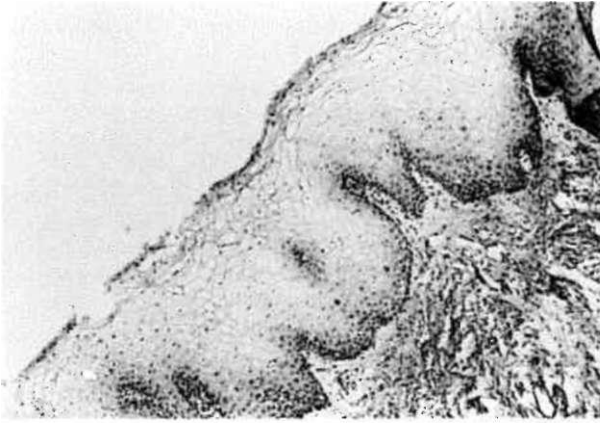
Şekil 1'de ortalama EP'larının gruplara göre dağılımı gösterilmektedir.

Grup I'e ait toplam EP (36.4±9.15), Grup II'nin EP (27.6±8.25)'nından yüksek bulundu. Bu, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

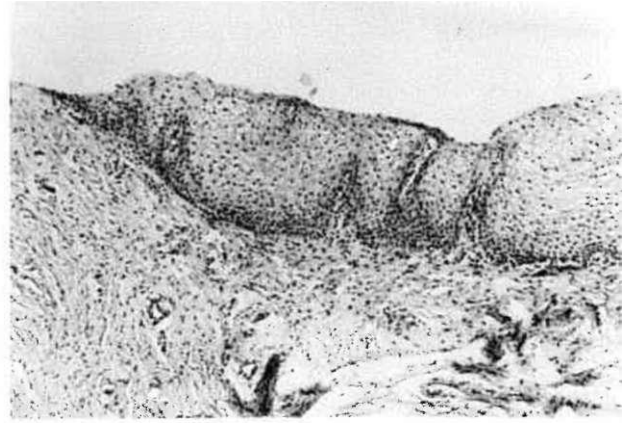
Epitel kalınlığı ile sıra sayısı arasındaki ilişki kendi içinde değerlendirildi. Bir epitel sırasının kalınlığı (epitel kalınlığı / epitel sıra sayısı) belirlendi (Tablo 3). Epitel sırası kalınlığının her iki araştırma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu görüldü ($p<0.001$).



Şekil 1. Olguların epitel puanlarının gruplara göre dağılımı



Şekil 2. Konjuge östrojen krem verilen grup



Şekil 3. Kontrol grubuna ait bir olgu

Her iki şekilde de epitel sıra sayısı eşittir (21). Ancak Şekil 2'de epitel kalınlığı 560 mikron Şekil 3'de ise 350 mikrondur.

Grup I ve II'nin mikron olarak epitel kalınlıkları da ayrı olarak karşılaştırıldı (431-340.5) ve istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Grup II'de epitel puanları homojen bir dağılım gösterirken, grup I'de daha dağınık bulundu. Olguların epitel puanları ile postmenopozal dönem süresi ve yaşları arasında ilişki gözlenmedi. Kontrol grubunda klinik tanı ile keratin miktarları arasında ilişki gözlenirken araştırma grubunda bu ilişki saptanmadı. Vagina epitelinde depolanan glikojen, grup I'de 9 olguda pozitif (%90), grup II'de 7 olguda pozitif (%70) bulundu. Kontrol grubunda ise 4 olguda glikojen pozitif (%26.7) idi.

Kollagen lif ve damarlanma zenginliğinden oluşan subepitel puanlamada grup I ve grup II, kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında bulunan değerlerde farklılık saptanmadı. Ödem; subepitel puanlamada dikkate alınmamış olmakla birlikte, her iki araştırma grubunda artmış bulundu.

TARTIŞMA

Postmenopozal vaginal atrofinin sağaltımında lokal östrojen kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir (7-10). Absorbsiyonun çok hızlı, gereken dozun az olması, karaciğerden geçmeyişi nedeniyle östrojene bağlı yan etkilerin az olması, lokal trofik etkinin oral tedaviye göre fazla olması avantajlarıdır (11-13).

Östriol ve konjuge östrojenin her ikisinin de vaginal emilimi çok hızlı ve etkindir. 1,25 mg konjuge östrojenin vaginal uygulamasında dolaşımdaki total östrojen 93 pg/ml'e çıkabilmektedir. Bu dozda ki östrojen, lipid profili ve kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkiler yapmaktadır. Ancak dolaşımda artan östron ve östradiol düzeyleri endometriumu uyarak uterin kanamalar ayol açabilmektedir (6,12,14). Karaciğer fonksiyonları bozuk olan veya endometrium kanseri yönünden riskli olan hastalara 0.3 mg gibi düşük dozlarda kullanımı ile

sistemik etki yapmadan iyi bir lokal trofik gelişme sağlanabilmektedir (5).

Östrioje gelince, östrojen reseptörü ile etkileşim süresinin kısalığı ve hızlı metabolik klirensi nedeniyle genelde zayıf bir östrojendir (8). Vagina mukozası üzerine belirgin uyarıcı bir etki sağlarken, dozunu düşürmeye gerek olmaksızın endometrium üzerine böyle bir etki oluşturmamaktadır (6,8). Östriol, konjuge östrojen gibi adrenal steroid sekresyonunu, prolaktin ve serum hormon bağlayan globulin düzeyini etkilememektedir (6,12,13).

Vaginal uygulamada mukoza hızla kornifiye olur, çok küçük dozlarla ve bir hafta gibi kısa bir sürede klinik semptomlarda düzelme ve atrofik vajinite ait smear bulgularında değişiklik sağlanabilmektedir (10,15,16). Konjuge östrojen günlük 0.3 mg dozda bir hafta süreyle uygulandığında, atrofik sitolojik smear'de %70'den fazla süperfisyel hücre görüldüğü bildirilmiştir (5). Kesim ve ark. (17)'de lokal östriol kremleri ile benzer bulgular bildirmişlerdir, ilaç uygulanan olgularımızda bir olgu dışında hepsinde süperfisyel katmana kadar maturasyon sağlandı. Grup II'de parabazal düzeyde kalan bu tek olgunun epitel kalınlığı, sıra sayısı, keratin ve glikojen miktarı açısından da epitel yanıtı diğerlerinden gerideydi. Nedeni, hastanın postmenopoz süresinin fazla, yaşının ileri olması ya da poliklinik olgusu olduğu düşünülecek olursa, tedaviyi düzenli uygulamamış olması olabilir. Vaginal östrojen uygulamasında hücre proliferasyonu, epitelde depolanan glikojenin de artmasıyla birlikte. Glikojenden oluşan laktik asit, vagina pH'nın düzenlenmesi ve Döderlein florasının oluşumuna yardımcı olur Böylece vaginal enfeksiyonlara karşı korunma veya mevcut enfeksiyonlarda iyileşme sağlanır (9,13,18,19). Olgularımızda da epitel içi glikojenin çalışma gruplarında kontrol grubuna oranla ön plana çıktığı başlıca iki bulguya dikkat çekmektedir. Birincisi; nüveleri piknotik, sitoplazmaları vakuollu veya eozin boyası almayan, şişkin epitel hücreleriyle glikojen varlığının doğrudan doğruya

saptanmış olması ikincisi ise tek hücre kalınlığının kontrol grubuna oranla anlamlı derecede artmış olmasıdır (Şekil 2,3). Bu artışın ön planda hücre içinde depolanan glikojene bağlı olduğu, diğer bir faktörün de estrogen etkisiyle hücre içi sıvı miktarının artması olduğu düşünülmektedir, intraselüler sıvıdaki bu artış kadar östrojene bağımlı olarak ekstrasellüler sıvının da artmış olması beklenir. Nitekim çok belirgin olmamakla beraber, subepitelyal bağ dokusu içindeki ödemin, kontrol grubuna oranla biraz daha sık rastlanan bir bulgu olduğu her iki grupta da dikkati çekmektedir.

Parakeratoz ile akantoz ve papillamatoz epitel puanlamasında dikkate alınmayan, araştırma gruplarının her ikisinde de göze çarpan bulgulardı. Akantoz ve papillamatoz epitelin hızlı proliferasyon sürecinin bir göstergesidir. En fazla epitel kalınlık (860 mikron) ve sıra sayısına (41) sahip olan olgu grup 1'de yer almaktaydı. Olgular keratin miktarı yönünden incelendiğinde, kontrol grubunda prolapsus uteri tanılı olgularda en yüksek değerlerde bulundu. Bu, uzun süredir introitustan sarkan vagina dokusunun kronik tahrişle keratinize olmasıyla açıklanabilir. Araştırma olgularının hepsinde keratin miktarı kontrol grubundan yüksekti. Nedeni; epitelin östrojen etkisiyle çok hızlı proliferasyonu ile hücre içi keratin miktarının artması olabilir.

Subepitelyal puanlamada dikkate alınan kollagen lif zenginliği ile kronolojik yaş veya menopoz süresi arasında gerek kontrol gerekse araştırma gruplarında bir ilişki saptanmadı. Oysa literatürde, kollagen lif konsantrasyonunun östrojene bağımlı olup, menopoz süresinin artması ile ters orantılı olduğu bildirilmektedir (20-22). Literatürle çelişen bu durum, tedavi süresinin kısalığı ile ilgili olabilir veya belki de ayrı immunohistokimyasal yöntemlere başvurarak kollajen liflerle ilgili daha farklı sonuçlar alınabilirdi.

Sonuç olarak postmenopozal dönemde, atrofik vajinit semptomları ön planda olan kadınlarda, lokal tedavinin uygun olacağı düşünülmektedir. Bu tedavi ile kısa zamanda çok iyi bir epitel gelişmesi sağlandığı histopatolojik olarak da gösterilmiştir. Östriol ve konjuge östrojen kremlerinin her ikisinin de kontrol grubuna oranla vagina epitel proliferasyonu ve maturasyonunda istatistiksel anlamlı derecede bir artış meydana getirdikleri ancak östriol grubunun daha iyi bir epitel yanıtı oluşturduğu saptanmıştır. Uygun preparatın seçimi hastanın durumuna göre olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stumpf PG, Trolke MP. Compliance problems with hormone replacement therapy. In: Primary care of mature women. *Obst and Gynecol Clin of North America* 1994; 21(2):219-30.
2. Koloszar S, Kovacs L. Treatment of climacteric urogenital disorders with an estriol-containing ointment. *Orv-Hetil* 1995; 136(7):343-5.
3. Shar G, Kochli O, Fritz M, Haller U. Effect of vaginal estrogen therapy on urinary incontinence in postmenopause. *Zentralbl-Gynakol* 1995; 117(2):77-80.
4. Martib PL, Yen SSC, Burnier AM. Systemic absorption and sustained effects of vaginal estrogen creams. *JAMA* 1979; 242:2699.
5. Deutsch S, Ossowski R, Benjamin L. Comparison between degree of systemic absorption of vaginal and orally administered estrogens at different dose level in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:868.
6. Luisi M, Franchi F, Kicovic PM. A group comparative study of effects of ovestin cream versus premarin cream in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas* 1980; 2:311-9.
7. Babuna C, Aksu MF, Erez R. Management of lower genital tract atrophy with a vaginal cream containing estriol. In: Fioretti P, Martini L, Melis GB. International symposium on the menopause: Clinical endocrinological and pathophysiological aspects. 1982; 39:557-62.
8. Linden MCC, Gerretsen G, Brandhorst MS, Oms ECM. The effect of estriol on cytology of urethra and vagina in postmenopausal women with genitourinary symptoms. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 51:29-33.
9. Semmens JP, Tsai CC, Semmens EC, Loadhold CB. Effects of estrogen therapy on vaginal physiology during menopause. *Obstet Gynecol* 1985; 66(1):15-6.
10. Schoultz B. Estrogens and urogenital epithelial function. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1985; 140:28-31.
11. Anderson JN, Peck EJ, Clark JH. Estrogen-induced uterine responses and growth: relationship to receptor estrogen binding by uterine nuclei. *Endocrinology* 1975; 96:160.
12. Englund DE, Johansson EDB. Plasma levels of oestrone, oestradiol and gonadotrophins in postmenopausal women after oral and vaginal administration of conjugate equine oestrogens. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:957.
13. Genazzani AR, Inaudi P, La Rosa R, De Leo V, Ricci Danero MG. Estriol and menopause-clinical and endocrinological results of vaginal administration. In: International symposium on the menopause. *Clinical Endocrinological and Pathophysiological Aspects*, Viareggio, 1980: 45 (abstract).
14. Cardozo L, Rekers H, Tapp A, Barnick C, Shepherd A, Schussler B, Kerr W. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993; 18(1):47-53.
15. Dickerson J, Bressier R, Christian CD. Efficacy of estradiol vaginal cream in postmenopausal women. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26:502.
16. Ulmsten U, Stromby N. Evaluation of the urethral mucosa before and after oestrogen treatment in the postmenopausal women with a new sampling technique. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24:208-11.
17. Kesim M, Taşer FF. Menopozal dönemde topikal östrojen kullanımının sistemik ve topikal etkilerinin araştırılması. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1994; 8:161-6.
18. Privette M, Cade R, Paterson J, Mars D. Prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Nephron* 1988; 50(1):24-7.
19. Brincatt M, Kabalan S, Studd JWW, Moniz CF. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness and bone mass in the postmenopausal women. *Obstet Gynaecol* 1987; 70(6):840-5.
20. Versi E, Cardozo L, Brincatt M, Cooper D, Montgomery J, Stud J. Correlation of urethral physiology and skin collagen in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:147-52.
21. Castelo-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merto. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1992; 15:113-9.